

Le Syndrome de HOLT-ORAM

(A PROPOS DE DEUX OBSERVATIONS)

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

LE 11 MAI 1973

PAR

Marie-Odile CAGNARD-PAUX
Externe des Hôpitaux

Président du Jury : M. le Professeur BERNASCONI
Juges : M. le Professeur QUICHAUD
: M. le Professeur MESSERSCHMITT
: M. le Professeur PIUSSAN

Le Syndrome de HOLT-ORAM

(A PROPOS DE DEUX OBSERVATIONS)

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

LE 11 MAI 1973

PAR

Marie-Odile CAGNARD-PAUX
Externe des Hôpitaux

Président du Jury : M. le Professeur BERNASCONI
Juges : M. le Professeur QUICHAUD
: M. le Professeur MESSERSCHMITT
: M. le Professeur PIUSSAN

Le Syndrome de Holt - Oram

A PROPOS DE DEUX OBSERVATIONS

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

PRESENTEE ET SOUSTENUE PUBLIQUEMENT

LE 11 MAI 1972

PAR

Monsieur J. L. LEBLANC

Docteur en Médecine



Imprimé par : M. J. LEBLANC
à Leiden
Tous droits réservés

A DOMINIQUE, mon mari,

Son amour est mon bien le plus précieux et nous sommes pleinement heureuse de le savoir là, à notre côté, car notre joie en ce jour est aussi la sienne. Qu'il trouve ici l'expression de ma plus profonde affection.

A MARIE et LUC, mes enfants,

qui nous ont si gentiment dérangée dans notre travail ; qu'ils soient sûrs de toujours trouver une maman attentive et préoccupée de leur bonheur.

A MES PARENTS,

Leur affection et leur tendresse ne nous ont jamais fait défaut. Puissent-ils trouver ici le gage d'une reconnaissance illimitée. Nous avons beaucoup reçu, puissions-nous en retour beaucoup donner. Chers parents, merci pour tout.

A MES GRANDS-PARENTS,

à qui ce jour apporte sûrement une très grande joie ; avec toute notre affection.

A MES BEAUX-PARENTS,

Ils m'ont toujours accueillie comme leur fille
dans leur maison ; qu'ils trouvent ici l'assurance
de notre affectueuse reconnaissance.

A MES FRERES ET SOEUR, BEAUX-FRERES et BELLES-SOEURS, NEVEUX
et NIECES,

Avec notre meilleure part d'affection.

A MES ONCLES et TANTES,

A MA GRAND-TANTE, A MON GRAND-ONCLE

qui m'a fait découvrir la Médecine ; me voici
porteur du même titre, mais la différence est
grande. Ma seule ambition est d'être un jour
aussi bon médecin que toi.

A TOUS MES AMIS

Digitized by the Internet Archive
in 2026

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR BERNASCONI

Professeur titulaire de Pathologie interne
Médecin des Hôpitaux, Chef de service
Chevalier des Palmes Académiques
Doyen de la Faculté de Médecine et de Pharmacie
d'Amiens

Dont nous avons pu apprécier la clarté et la
concision d'un précieux enseignement et qui nous
a fait le très grand honneur d'accepter la prési-
dence de cette thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de
notre profond respect.

A NOTRE JUGE

MONSIEUR LE PROFESSEUR QUICHAUD

Professeur de clinique médicale
Médecin des Hôpitaux, chef de service
Chevalier des Palmes Académiques

L'accueil qu'il nous fît dans son service est
de ceux qui ne s'oublient pas.

C'est pourquoi nous lui avons demandé de bien
vouloir être l'un de nos juges, malgré le sujet
traité qui est très spécialisé.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de
notre profonde gratitude et de notre sincère et
respectueux attachement.

A NOTRE JUGE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MESSERSCHMITT
Professeur sans chaire d'hématologie
Biologiste des Hôpitaux

Nous le remercions d'avoir bien voulu accepter
de juger ce travail.

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage
de notre respectueuse reconnaissance.

A NOTRE JUGE

MONSIEUR LE PROFESSEUR PIUSSAN

Maître de conférence

Médecin des Hôpitaux

Il nous a accueilli avec simplicité et sympathie lors de la réalisation de ce travail. Le dialogue permanent et les conseils prodigués nous ont été d'un très précieux concours.

Nous lui adressons nos plus vifs remerciements et l'expression de notre respectueuse reconnaissance.

A NOS MAITRES DE L'EXTERNAT

Monsieur le PROFESSEUR STOPPA
Monsieur le PROFESSEUR LORRIAUX
Monsieur le PROFESSEUR MIZON
Monsieur le PROFESSEUR ROZAN
Monsieur le DOCTEUR LE BOZEC
Monsieur le DOCTEUR BLANCHARD

En hommage respectueux et en témoignage de reconnaissance pour la qualité de leur enseignement et pour la constante bienveillance dont ils ont fait preuve à notre égard.

A Monsieur le DOCTEUR RISBOURG

Pour toute l'aide qu'il nous a apportée dans la réalisation de ce travail, avec notre amical souvenir.

A MONSIEUR LE DOCTEUR KREMP

Chef de Service de Pédiatrie
Centre Hospitalier de Laon

Nous avons fait nos premiers pas d'interne dans son service où nous avons bénéficié de son enseignement quotidien.

Qu'il soit tout particulièrement remercié ici de la part qu'il a prise à notre formation de Médecin d'Enfants, au contact des réalités de la Pédiatrie ; et c'est toujours avec le plus grand plaisir que nous allons travailler dans son service.

Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde gratitude.

A TOUS NOS AMIS DE L'INTERNAT DE L'HOPITAL DE LAON

AUX PUERICULTRICES, INFIRMIERES ET SECRETAIRES DU SERVICE
DE PEDIATRIE DE L'HOPITAL DE LAON

A MONSIEUR LE DOCTEUR ET A MADAME J. PEYRON

Avec toutes nos amitiés.

AU PETIT FRANCOIS, in mémorian

AU PETIT OLIVIER

Nous lui souhaitons plus qu'à tout autre, beaucoup de bonheur.

S O M M A I R E

Introduction

Chapitre I - Nos observations personnelles

- 1 - Observation de François
- 2 - Observation d'Olivier

Chapitre II - Le syndrome polymalformatif décrit par HOLT et ORAM

- 1er cas
- 2ème cas
- 3ème cas
- 4ème cas
- Arbre généalogique de HOLT et ORAM

Chapitre III - Revue de la littérature

Chapitre IV - Commentaires

- A - Définition des limites du syndrome décrit par HOLT et ORAM
- B - Extension des lésions
 - 1 - autres malformations cardiaques
 - 2 - autres malformations squelettiques
 - 3 - autres malformations
 - a) formes associées à d'autres anomalies viscérales
 - b) formes associées à d'autres syndromes congénitaux

Tableau I - Anomalies décrites par HOLT et ORAM

Tableau II - Anomalies décrites par les auteurs depuis 1965

Chapitre V - Discussion

- I - L'élargissement de l'éventail malformatif paraît légitime
- II - D'autres atteintes thoraciques s'accompagnent d'anomalies digitales ou digito-radiales
- III - Des anomalies de l'embryogénèse sont invoquées
- IV - Facteurs génétiques

Conclusion

Bibliographie

Table des matières

I N T R O D U C T I O N

En Avril 1960, dans le British Heart Journal, deux cardiologues du King's College Hospital, Mary HOLT et Samuel DRAM décrivent un nouveau syndrome polymalformatif.

Ce syndrome associe :

- une cardiopathie congénitale de type communication interauriculaire avec ostium secundum se compliquant de troubles du rythme,
- des anomalies squelettiques portant sur les extrémités des membres supérieurs et essentiellement sur les pouces.

Ces anomalies, qu'elles soient cardiaques ou digitales, sont retrouvées pratiquement identiques à elles-mêmes dans quatre générations d'une même famille, ce qui fit soupçonner d'emblée leur caractère transmissible sur le mode autosomique dominant.

L'existence de cas familiaux fut également décrite par Mac KUSICK en 1961, ZETTERQUIST en 1963 et HOLMES en 1965.

Puis de nombreux auteurs ont élargi l'éventail des malformations et ont même décrit l'existence de cas sporadiques où l'absence de notion familiale et la présence d'anomalies plus diverses leur suggèrent une possible extension du syndrome, les seuls traits immuables restant la constante localisation des malformations aux membres supérieurs et la grande prédominance des cardiopathies non cyanogènes.

Nous en rapportons deux nouveaux cas :

- le premier fut examiné dans le service de Pédiatrie Néo-natale du Docteur LE BOZEC au Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens. Il nous paraît comparable à la description princeps.

- le second fut examiné dans le service du Docteur PIUSSAN à la Clinique de la Tamise à Calais. C'est un cas sporadique et non familial. Il soulève en revanche le problème de l'extension topographique du syndrome.

Nos observations personnelles font l'objet du premier chapitre.

La description princeps faite par HOLT et ORAM est rappelée dans le chapitre suivant.

Une revue de la littérature qui suggère l'extension possible du cadre topographique des malformations constitue le troisième chapitre.

Cette extension est-elle légitime ?

La discussion des principaux arguments cliniques, génétiques et embryologiques tente de l'établir dans le dernier chapitre.

NOS OBSERVATIONS PERSONNELLES

OBSERVATION N°1

François L. est né le 28 Janvier 1971 à la Maternité du C.H.U d'Amiens après une grossesse et un accouchement normaux. Il est le neuvième d'une fratrie qui compte déjà deux enfants atteints de dysmorphies similaires, dont l'une, Danielle, a été publiée par le Professeur DUPUIS (39), et l'autre, Béatrice, est décédée d'insuffisance cardiaque à l'âge de deux ans dès son admission au Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens, sans qu'aucune exploration complémentaire n'ait pu être pratiquée.

François est admis à l'âge de six jours dans le service de Pédiatrie Néo-natale du Docteur LE BOZEC (Poids d'entrée : 3 kg 380), où l'on observe des anomalies très caractéristiques et limitées aux mains :

- inclinaison radiale de la main gauche,
- absence du pouce gauche,
- digitalisation du pouce droit qui se trouve sur le même plan que les autres doigts.

L'auscultation révèle :

- un souffle systolique rude, siégeant au 3ème espace intercostal gauche et irradiant dans toute l'aire précordiale,
 - un claquement du deuxième bruit au foyer pulmonaire,
- qui évoquent une communication interauriculaire avec hypertension pulmonaire.

Les radiographies du squelette permettent de préciser les anomalies suivantes :

- à gauche, absence de radius, ainsi que de toute ébauche osseuse du pouce et du premier métacarpien ;
- à droite, présence du radius, mais pouce digitalisé par trois phalanges hypoplasiques ;
- le squelette de la ceinture scapulaire, du thorax, du bassin et des membres inférieurs est normal.

La radiographie pulmonaire montre un volume cardiaque nettement augmenté aux dépens du coeur droit, avec hypervascularisation pulmonaire importante et diffuse.

L'électrocardiogramme pratiqué à l'âge de onze jours montre :

- un rythme sinusal à 140 pulsations/mn,
- un espace PR à 13/100e seconde,
- un axe QRS à $+110^{\circ}$: déviation axiale droite modérée,
- un bloc de branche droit incomplet,
- quelques extrasystoles ventriculaires (séquence V4 à V6).

(Cf. E.C.G page 11)

Le phonocardiogramme réalisé le même jour montre :

- un premier bruit normal,
- un souffle systolique de type éjectionnel à maximum protomésosystolique, d'intensité 2 à 3/6, maximum en 4 C2, 5 C2 et au foyer tricuspideen,
- le deuxième bruit est claqué, non dédoublé.

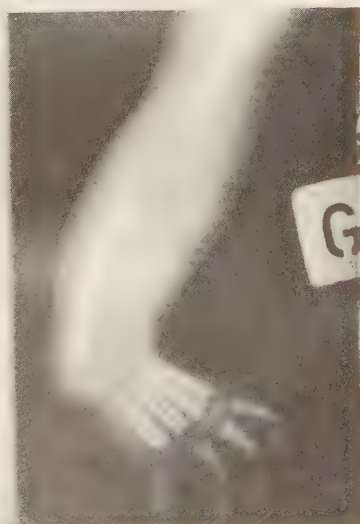
(Cf. Phonocardiogramme page 12)



n° 1 : François L...



n°2 : Radiographie pulmonaire de
François L. . au cours de
l'angiocardigraphie



n°3 : Radiographie des avants
bras et des mains de
François L...

A l'âge d'un mois, cet enfant semble moins bien tolérer sa cardiopathie : en particulier, sa courbe de poids est stationnaire (P = 3 kg 500). Il est transféré dans le service du Professeur DUPUIS à LILLE où l'on pratique une exploration hémodynamique et une angiocardiographie.

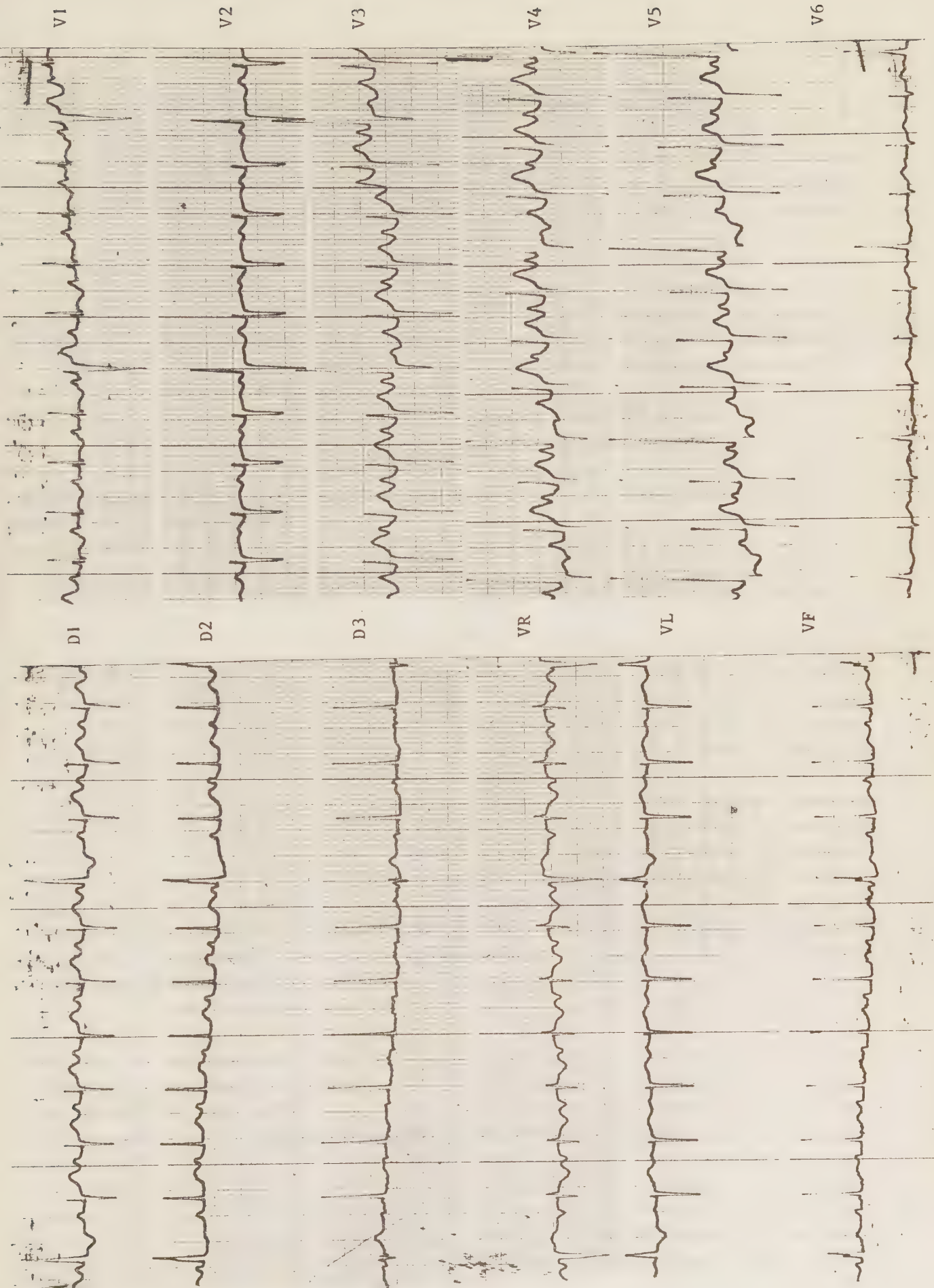
Résultats du cathétérisme pratiqué le 25 Mars 1971 :

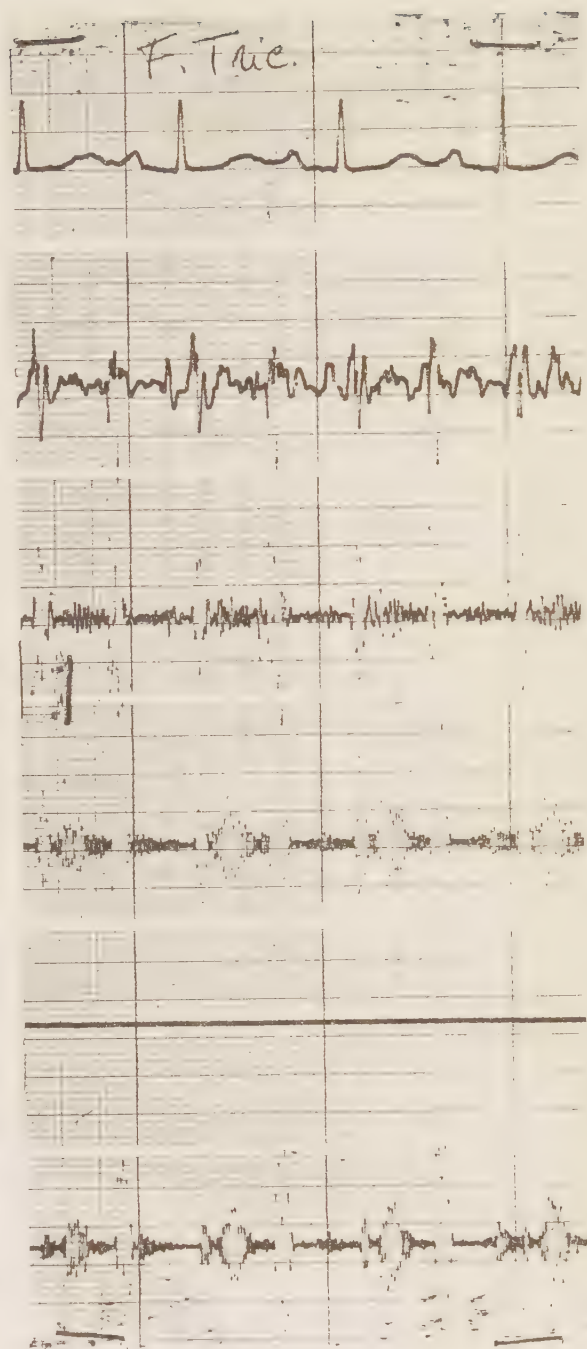
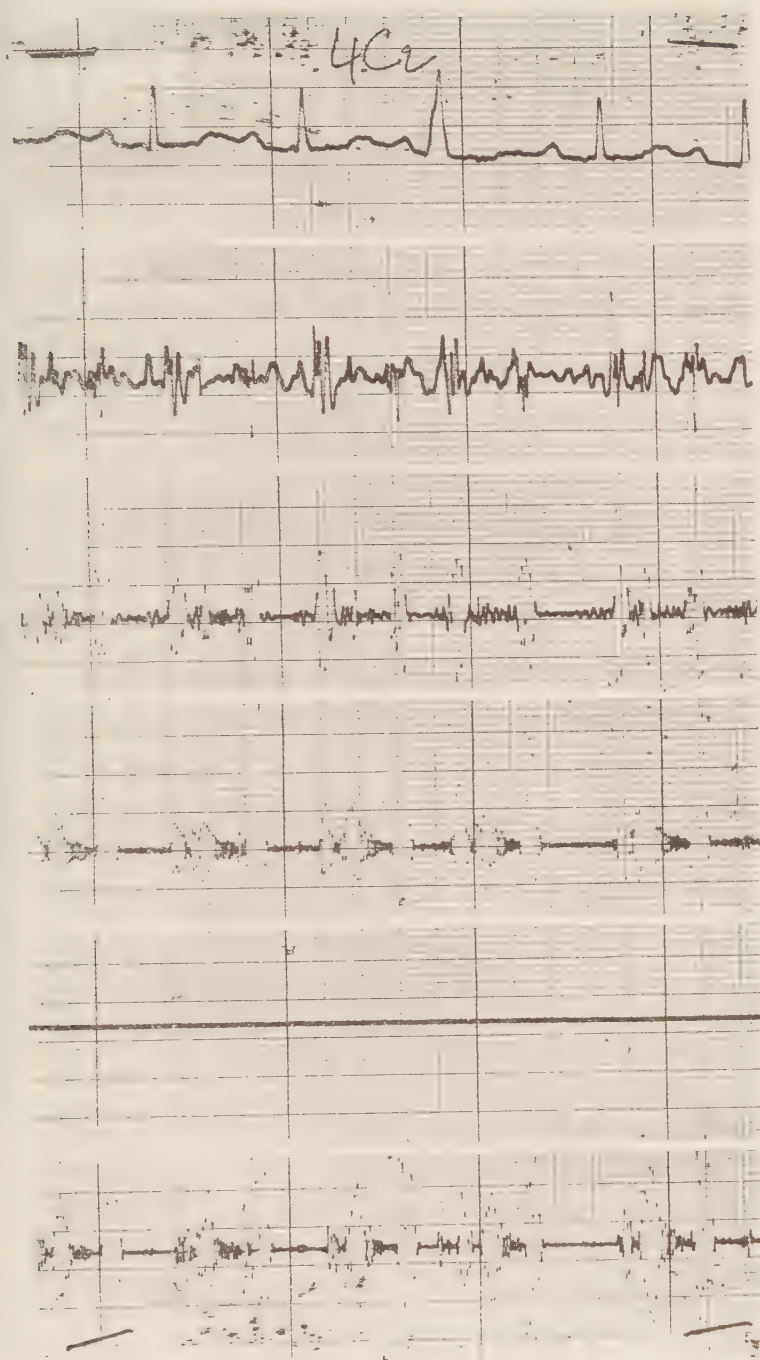
- 1 - présence d'une veine cave supérieure gauche anormale,
- 2 - pressions droites élevées, presque au niveau systémique,
- 3 - shunt important à l'étage auriculaire,
- 4 - passage facile OD → OG par une large C.I.A.

cavités	pression systolique	pression diastolique
OD	14	-2
VD	85	0
AP	90	30
OG	18	2
VG	100	0

L'angiocardiographie confirme la C. I. A. large avec gros shunt dont témoignent l'importante réopacification droite et le reflux du produit de contraste dans les veines sus-hépatiques.

En conclusion, cet enfant est porteur d'une large C. I. A. de type ostium secundum avec hypertension pulmonaire élevée.





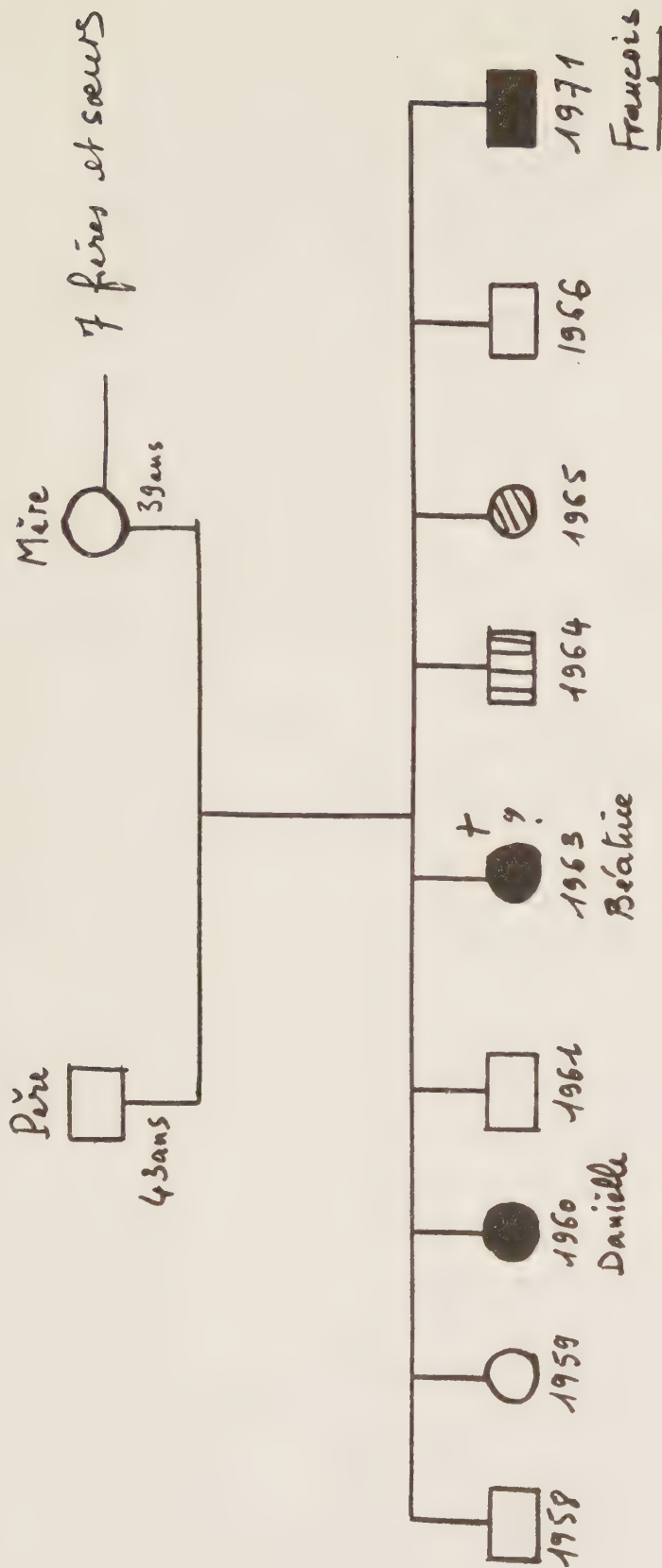
Phonocardiogrammes de François L...

Il-existe également une veine cave supérieure gauche anormale et un retour veineux pulmonaire partiel dans la veine cave supérieure droite.

Le caryotype de cet enfant est normal.

L'enquête génétique révèle que deux autres enfants étaient atteints de malformations similaires. L'une des deux a pu faire l'objet d'une exploration cardiologique : elle était porteuse d'une C. I. A. confirmée par l'angiographie et l'intervention (39) (22). La seconde est décédée d'insuffisance cardiaque à l'âge de deux ans. Une troisième fille est porteuse d'un cinquième doigt recurvatum.

L'évolution de notre jeune malade s'est faite vers l'aggravation progressive de l'insuffisance cardiaque, malgré la digitalisation et sans qu'aucun geste chirurgical puisse être tenté. Il décède le 25 Avril 1971 d'un arrêt cardiaque brutal.



- sexe masculin
- sexe féminin
- HOLT-ORAM confirmé
- ? HOLT-ORAM probable
- V² doigt recurvatum
- + déréglé

- 1958 date de naissance
- ||||| convulsions
- sujet sain

Arbre Genealogique de la famille de François

OBSERVATION N° 2

Olivier C. est né le 19 Novembre 1966, au terme de huit mois, après une grossesse et un accouchement normaux. Son poids de naissance était de 2 Kg 700. Il est le deuxième enfant de parents bien portants.

Olivier est adressé au Docteur PIUSSAN à CALAIS à l'âge de quatre mois pour une hypotrophie importante, des bronchites à répétition et une dyspnée permanente. Il boit difficilement ; sa croissance pondérale est régulière, mais lente ; il ne pèsera que 5 Kg 570 à cinq mois.

C'est un enfant polymalformé, qui présente :

- 1 - une discrète dysmorphie crânio-faciale avec front haut et plat, une racine du nez un peu aplatie,
- 2 - au niveau des deux membres supérieurs, une implantation basse du pouce, perpendiculaire à l'axe de la main et très atrophique, surtout à gauche où il est mou et replié vers la paume. La main gauche est déviée en inclinaison radiale.
On note un certain degré de phocomélie.
L'enfant saisit les objets des deux côtés entre l'index et le médius.
- 3 - des membres inférieurs normaux,
- 4 - à l'auscultation, un souffle holosystolique latéro-sternal gauche au troisième espace intercostal gauche, d'intensité moyenne, irradiant en rayons de roue, suivi d'un second bruit, un peu fort et claqué au foyer pulmonaire.

Ce souffle est évocateur d'une communication interventriculaire avec hypertension pulmonaire.

LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES.

A - Radiologiquement

1 - Le coeur est volumineux, la vascularisation pulmonaire est très augmentée ; une opacité évoquant un retour veineux anormal est retrouvée au niveau du médiastin supérieur.

2 - Le squelette

a) les membres supérieurs

-les coudes ne paraissent pas dans l'axe du bras.

-au niveau du carpe, aucune anomalie n'est visible, étant donné le jeune âge de l'enfant.

-à gauche, on note l'absence du premier métacarpien et la présence de trois phalanges hypoplasiques au pouce.

-à droite comme à gauche, il existe une clinodactylie du deuxième doigt et une brièveté anormale de la deuxième phalange du cinquième doigt.

Les anomalies squelettiques prédominent donc à gauche.

b) les épaules

L'atteinte scapulaire est plus discrète : omoplates en rotation interne, tête humérale gauche déplacée en haut et en dehors par rapport au col.



n°4 : Olivier C..



n°5 : Avant-bras et mains d'Olivier C...

c) le_rachis

il existe un spina bifida de D4 avec une hémivertèbre gauche supplémentaire entre D3 et D4 et une fissure de l'arc postérieur de L5.

d) le_bassin

on note simplement un aspect trop horizontal du toit des cotyles.

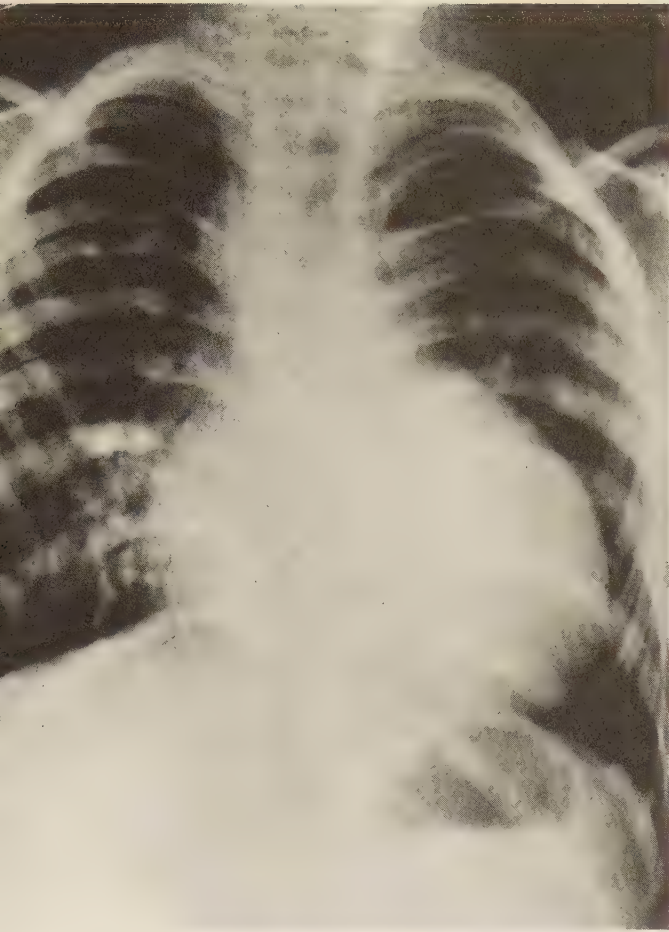
B - L'électrocardiogramme montre des signes de surcharge biventriculaire nets.

C - La dysmorphie et ses associations malformatives n'évoquent guère une foetopathie ou une anomalie chromosomique, néanmoins on vérifie la négativité des anticorps antitoxoplasmiques et anti-rubéoliques.

D - L'étude chromosomique montre une inégalité des deux bras longs de la deuxième paire (groupe A), mais le caryotype des parents est normal (Professeur LEJEUNE).

Le sexe chromosomien est masculin.

L'enquête génétique ne révèle aucune anomalie semblable dans la famille (Cf. arbre généalogique page 25).



n°6 : Radiographie pulmonaire
d'Olivier C...



n°8 : radiographie des membres
supérieurs d'Olivier C...



n°7 : radiographie du rachis
d'Olivier C...

Le Professeur MANDE en Mai 1967, confirme qu'il s'agit bien d'une agénésie partielle du rayon radial. Le Docteur NOUAILLE, consulté, évoque une C.I.V. à gros débit et il prescrit une digitalisation de II à III gouttes trois fois par semaine pendant six mois.

E - L'exploration hémodynamique est réalisée en Décembre 1967 à l'âge d'un an (service du Docteur NOUAILLE - Hôpital Bicêtre). Elle confirme l'existence d'une C.I.V. assez large, de débit moyen (2,2 vol. d'O₂), une assez nette augmentation de la pression systolique ventriculaire droite à 85 mmHg (chiffre normal : 20-25 mmHg), mais sans hypertension pulmonaire notable, ce qui évoque une sténose pulmonaire associée et incite à retarder l'intervention. Il existe également une veine cave supérieure gauche anormale qui se jette dans le sinus coronaire.

Résultats du cathétérisme droit (Déc. 1967)

Cavités	Pressions systoliques	Chiffres normaux
VD	85 mmHg	20 - 25 mmHg
AP	73 mmHg	20 - 25 mmHg
Capillaire Pulmonaire	13 mmHg	4 - 10 mmHg

Shunt VD - OD : 2,2 vol. d'O₂.

Saturation fémorale normale à 96%.

Débit de 5,5 l. dans la circulation pulmonaire.

Débit de 3 l. dans la circulation systémique.

Résistance pulmonaire assez élevée de six unités.

La pression diastolique est assez basse dans l'artère pulmonaire et une insuffisance pulmonaire associée ne peut être écartée.

EVOLUTION

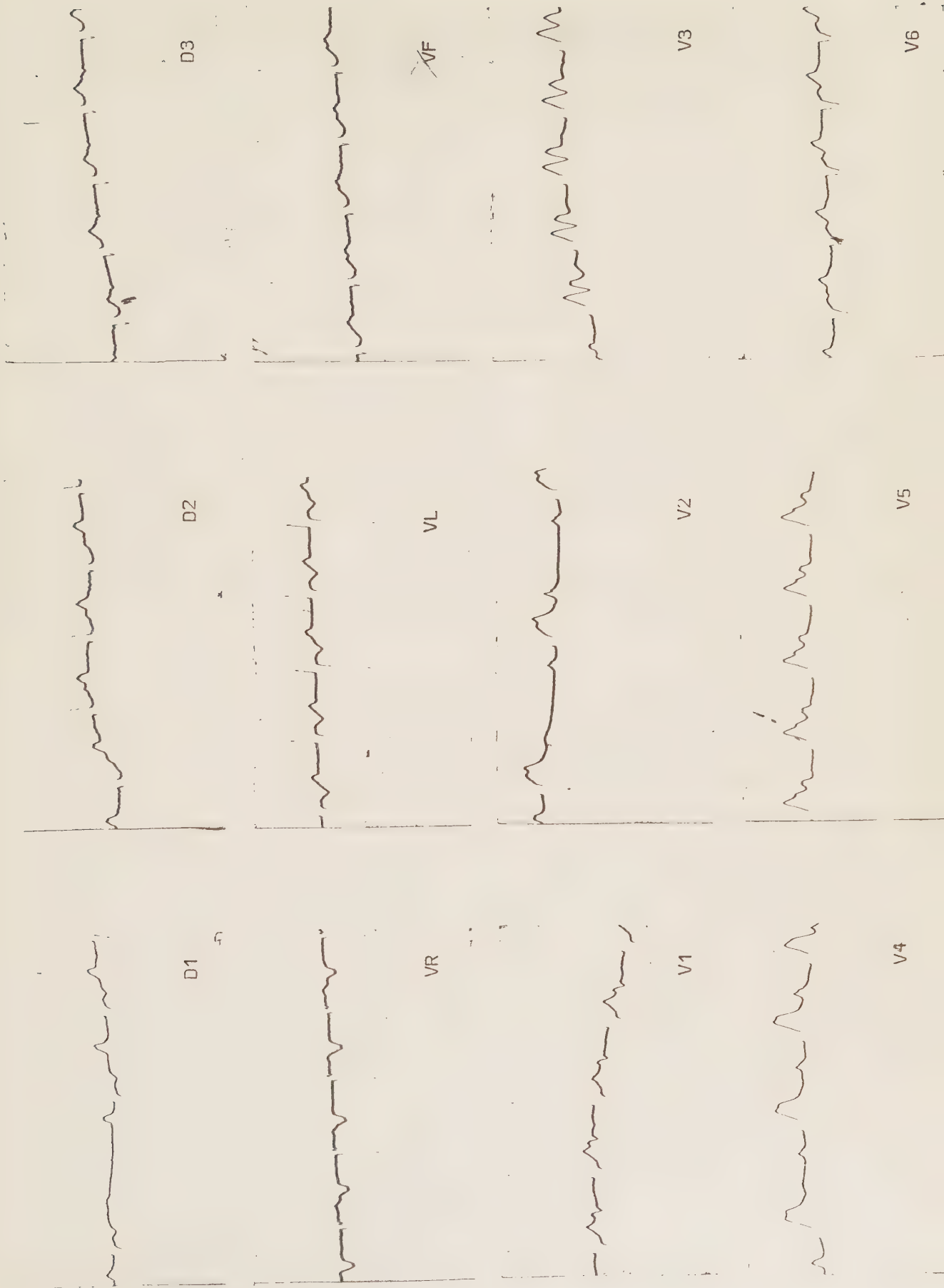
L'hypotrophie d'Olivier reste sévère : il ne pèse que 6 kg 500 à l'âge d'un an, 9 kg 500 à l'âge de deux ans, 13 kgs à l'âge de quatre ans.

Il n'existe cependant aucun retard statural et les infections respiratoires sont rares.

Une stricte surveillance de l'état cardiaque est maintenue. Elle permettra de dépister :

- en Juin 1968, la survenue de troubles du rythme pour lesquels l'enfant est de nouveau hospitalisé dans l'unité pédiatrique de la clinique de la Tamise à CALAIS : bloc auriculo-ventriculaire complet, survenant par intermittence, alternant avec des périodes de LUCIANI-WENKEBACH, suivi d'un bloc résiduel du premier degré (Cf. E.C.G. page 22).

- l'apparition progressive d'une hypertension pulmonaire confirmée par un nouveau cathétérisme en Janvier 1971 (Docteur NOUAILLE) :



Cavités	Pressions systoliques	Chiffres du premier cathétérisme
VD	80 mmHg	85 mmHg
AP	<u>80 mmHg</u>	73 mmHg
aorte	116 mmHg	
VG	108 mmHg	

Il existe en outre une veine cave supérieure gauche. La soude est passée facilement dans l'aorte par la C.I.V.. Les dosages en oxygène montrent que le shunt se fait essentiellement dans la partie haute du VD et se prolonge un peu dans l'artère pulmonaire.

L'enrichissement en O₂ est de l'ordre de 1,5 volume, ce qui est moins important que lors du premier cathétérisme.

Devant l'aggravation progressive de cette hypertension artérielle pulmonaire, l'intervention est décidée. Elle est pratiquée le 28 Juin 1971 (Professeur BINET à l'Hôpital Marie-Lannelongue). Elle permet de fermer la communication interventriculaire par patch et de découvrir une curieuse lésion malformative associant un rétrécissement unfundibulaire et une sténose valvulaire pulmonaire modérée, sur laquelle est pratiquée une commissurotomie. L'unfundibulum rétréci est divisé en deux chenaux disposés en canon de fusil de part et d'autre d'un éperon médian reliant l'éperon de Wolff à la face profonde de l'unfundibulum.

Le contrôle des pressions en fin d'intervention montre :

Cavités	:	Pression systolique
VD	:	60 mmHg
AP	:	25 mmHg (chiffre normal)
systemique	:	100 mmHg

Les suites opératoires seront marquées par un bloc auriculo-ventriculaire transitoire et une insuffisance cardiaque qui régressera en six semaines.

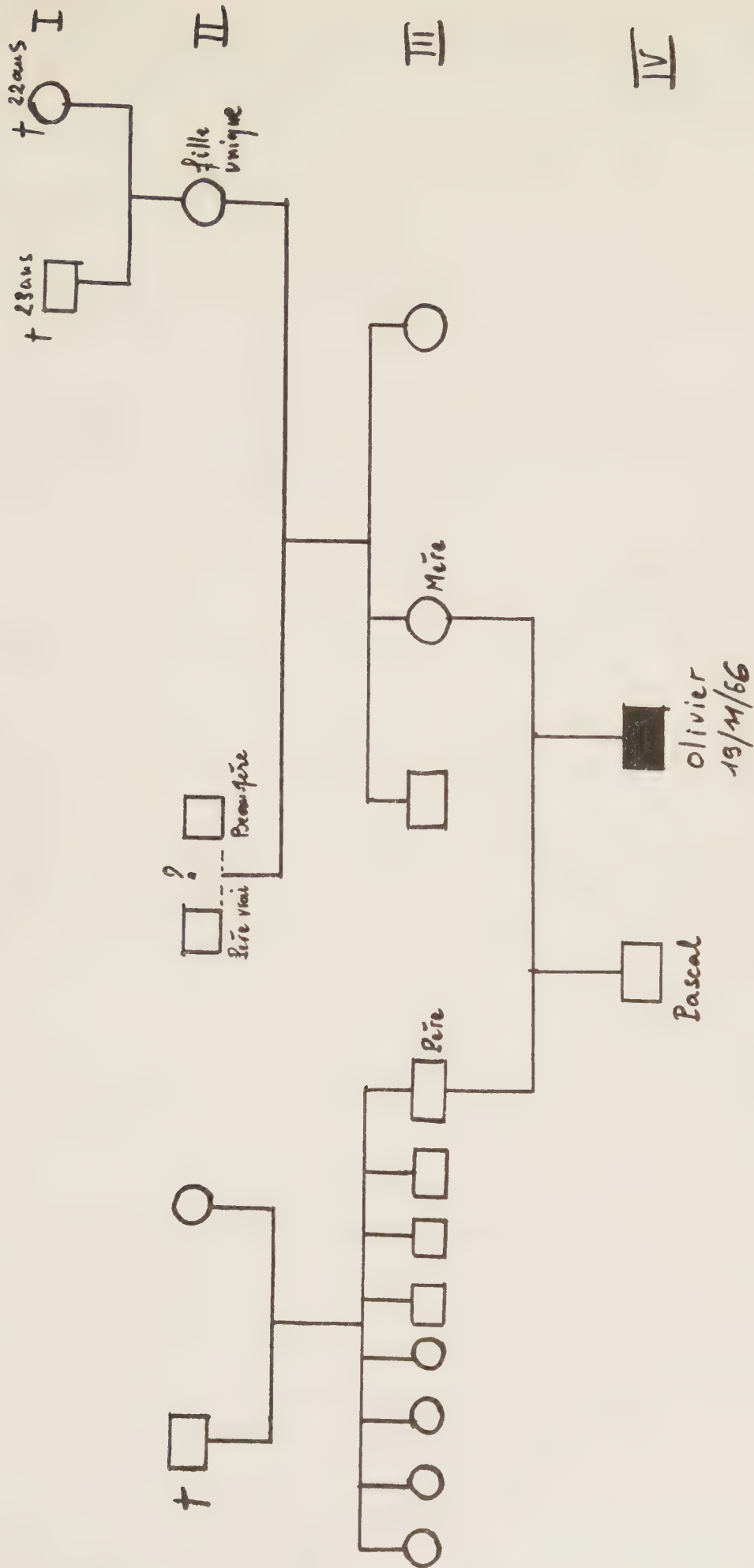
Le poids de l'enfant est de 13 kg 500 trois mois après l'intervention. Son état est satisfaisant.

A l'auscultation, un souffle systolique d'éjection d'intensité 3/6 persiste au 2e - 3e espace intercostal gauche. Le deuxième bruit est bien perçu. Il n'y a pas de souffle diastolique.

A la radiographie, la vascularisation pulmonaire reste augmentée, le coeur est de type V1 V2 avec débord droit modéré.

A l'électrocardiogramme, rythme sinusal à 100, bloc droit incomplet, pas de signe gauche, PR normal et petits troubles de la repolarisation ventriculaire.

Olivier est donc atteint d'une agénésie partielle du rayon radial, associée à une C.I.V. et à un rétrécissement complexe de la voie pulmonaire, qui explique la relative tolérance de la cardiopathie pendant plusieurs années. Cette association évocatrice d'un syndrome de HOLT et ORAM, se complète d'anomalies de la ceinture scapulaire et du rachis.



ARBRE GENEALOGIQUE de la famille d'OLIVIER

En résumé :

La première observation est typique du syndrome de HOLT-DRAM.
Elle associe :

1 - une communication interauriculaire de type ostium secundum confirmée par cathétérisme, avec troubles du rythme de type bloc de branche droit incomplet.

2 - des malformations squelettiques des extrémités des membres supérieurs : pouce digitalisé à droite, absence du pouce, du premier métacarpien et du radius à gauche.

L'arbre généalogique complet n'a pu être établi : cet enfant est pupille de l'Assistance Publique, et ses ascendants ne sont pas connus.

Le caractère familial, troisième composante du syndrome de HOLT-DRAM n'a pu être affirmé, bien que deux soeurs de cet enfant soient atteintes de malformations similaires.

La seconde observation est beaucoup moins caractéristique.
Elle associe :

1 - une cardiopathie congénitale de type communication inter-ventriculaire avec rétrécissement complexe de la voie pulmonaire, persistance de la veine cave supérieure gauche et retour veineux pulmonaire anormal, ces deux dernières anomalies étant également rencontrées dans le premier cas.

- des troubles du rythme : bloc auriculo-ventriculaire complet survenant par intermittence.

2 - des malformations des pouces.

3 - des malformations de la ceinture scapulaire.

4 - des malformations du rachis : hémivertèbre supplémentaire, et spina bifida de D4.

L'ensemble malformatif est ici plus complexe. Son extension déborde largement le syndrome décrit par HOLT et ORAM, mais elle peut être comparée à d'autres cas similaires rapportés dans la littérature depuis 1960.

LE SYNDROME POLYMALFORMATIF DECRIT PAR HOLT et DRAM

En 1959, Mary HOLT et Samuel ORAM rapportent le cas d'un syndrome polymalformatif, associant une cardiopathie congénitale à des anomalies squelettiques portant sur les extrémités des membres supérieurs, association retrouvée dans quatre générations d'une même famille.

Quatre membres de cette famille ont été examinés.

La cardiopathie possède chez chacun d'eux des caractères cliniques, radiologiques et électriques semblables. Bien qu'une seule fois prouvée à l'autopsie, elle évoque dans tous les cas une C.I.A. de type ostium secundum.

Cette cardiopathie s'accompagne de troubles du rythme qualifiés de "bizarres" par HOLT et ORAM, essentiellement représentés par des échappements nodaux à l'effort, et l'apparition de foyers ectopiques évoluant sur un fond de bradycardie sinusale. Ces anomalies sont, semble-t-il, variables chez un même sujet d'un enregistrement à l'autre.

En radioscopie, la silhouette cardiaque est transversalement élargie avec bombement du 2ème arc droit, correspondant à une dilatation de l'oreillette droite.

Quant aux anomalies osseuses, elles touchent essentiellement les extrémités des membres supérieurs et surtout le pouce.

Fait remarquable, il n'y a jamais d'anomalie des membres inférieurs.

Nous avons jugé utile de rapporter intégralement cette première description :

1er cas

Il s'agit d'une fillette de treize ans, premier enfant d'une fratrie de trois (les deux autres sont en bonne santé). Elle a été vue pour la première fois à l'âge de deux ans pour une fatigabilité excessive. Elle ne présentait pas de dyspnée d'effort, mais était sujette aux bronchites à répétition.

A - Examen cardio-vasculaire

Pas de cyanose, pas d'hippocratisme digital. A l'auscultation, on retrouve un souffle systolique d'intensité modérée avec éclat du 2ème bruit et frémissement à la palpation. La tension artérielle est à 115/65 mmHg.

La radioscopie montre un élargissement de l'ombre cardiaque surtout net au niveau du ventricule droit, et une discrète hypertension pulmonaire.

A l'E.C.G., troubles du rythme : rythme irrégulier avec échappements nodaux alternant avec des épisodes de rythme sinusal. Intervalle PR : 22/100e seconde. Axe dévié vers la droite, sans signe d'hypertrophie évidente ; le cathétérisme s'est révélé impossible à pratiquer en raison d'une hypoplasie des veines du membre supérieur et de l'artère fémorale.

B - Examen du squelette

Il existe une anomalie des pouces :

- anomalie d'implantation : les pouces sont sur le même plan que les autres doigts.
- anomalie de la morphologie, la dernière phalange est incurvée vers le bord cubital de la main.
- anomalie radiologique, les phalanges sont plus courtes et fait intéressant, le pouce de chaque côté présente une phalange surnuméraire rudimentaire et inter-

médiaire entre les deux phalanges. Les os du carpe sont plus grêles que normalement, le scaphoïde est allongé des deux côtés, le 2ème métacarpien gauche est plus long.

2ème cas

Il s'agit de la mère du cas précédent. Elle a quarante-six ans et sa cardiopathie est connue depuis l'enfance. Aucun antécédent notable si ce n'est une dyspnée d'effort depuis deux ans, sans cyanose.

A - Examen cardio-vasculaire

Tension artérielle à 145/80 mmHg. A l'auscultation, un souffle systolique maximum au 3ème espace intercostal gauche, sans frémissement à la palpation. La radiographie montre un élargissement de la silhouette cardiaque portant surtout sur les deux ventricules et une accentuation de la vascularisation pulmonaire. A l'électrocardiogramme : hypertrophie bi-ventriculaire, troubles du rythme avec bradycardie sinusale et échappement nodal.

Malgré les mêmes difficultés que chez la fille, le cathétérisme a pu être pratiqué : il montre des courbes de dilution apparemment normales.

B - Examen du squelette

Il révèle les mêmes anomalies que chez la fille. A la radiographie, une croissance irrégulière du radius et du cubitus avec anomalies des articulations de ces os, une déformation du semi-lunaire, un scaphoïde bi-partita. Au niveau de sa partie proximale existe une nécrose aseptique que les auteurs rattachent à un traumatisme.

Les anomalies des phalanges et des métacarpiens se retrouvent identiques à celles de la fille.

3ème cas

C'est la soeur du cas précédent, âgée de cinquante-deux ans, qui présente depuis l'enfance une cardiopathie accompagnée d'une dyspnée d'effort modérée. Elle a de plus une bronchite chronique.

A - Examen cardio-vasculaire

Il existe un souffle systolique maximum au foyer pulmonaire, accompagné d'un thrill à la palpation. La tension artérielle est à 140/85 mmHg. La silhouette cardiaque à la radioscopie paraît compatible avec l'hypothèse d'une C.I.A.. A l'E.C.G., bradycardie sinusale, espace PR : 28/100e s, onde P bifide et négative en D1 et V2, présence d'une onde U dans plusieurs dérivations. Un tracé ultérieur a montré une fibrillation auriculaire.

B - Examen du squelette

Malformation des épaules avec impossibilité d'élever les bras à plus de 90°, enfoncement sternal et cyphose dorsale. Radiologiquement, les os sont normaux, mis à part une discrète anomalie de la clavicule gauche.

4ème cas

C'est le frère des deux cas précédents. Il a été admis à l'hôpital pour OAP. où il décédera pendant son séjour. Il présentait :

A - Examen cardio-vasculaire

Il existe une dyspnée importante avec légère cyanose, un pouls irrégulier, un souffle systolique de base avec éclat de B2 au foyer pulmonaire. A la radiographie, nette cardiomégalie

et congestion pulmonaire bilatérale. L'E.C.G. montre une fibrillation auriculaire, de multiples foyers ectopiques ventriculaires, une hypertrophie ventriculaire droite et un bloc de branche droit.

B - Examen du squelette

La main droite présente les mêmes malformations que celles des cas 1 et 2, l'avant-bras gauche est hypotrophique et le pouce gauche est absent.

C - Autopsie

L'autopsie pratiquée a permis de constater un coeur volumineux pesant 850 g, atteint d'une hypertrophie droite globale et surtout d'une C.I.A. au niveau du foramen ovale.

HOLT et ORAM n'ont rapporté en détail que quatre cas. L'arbre généalogique de la famille montre que l'association de malformations squelettiques et d'une cardiopathie congénitale est présente chez neuf de ses membres.

Ceci évoque bien une tare héréditaire transmise sur le mode dominant, alors que, d'une façon générale, les cardiopathies congénitales se transmettent sur le mode récessif.

Le syndrome de HOLT et ORAM se définit donc comme l'association chez un même sujet de :

- 1 - une cardiopathie congénitale de type C.I.A. avec troubles du rythme variés.
- 2 - des malformations des extrémités des membres supérieurs : aplasie totale ou partielle du rayon radial.

3 - une transmission génétique se faisant sur le mode dominant.

REVUE DE LA LITTERATURE

Les premières descriptions sont antérieures à celles de HOLT et ORAM. Dès 1949, OPPENHEIMER (37) et ses collaborateurs rapportent plusieurs cas familiaux de malformations des mains et des avant-bras, associées à une communication interauriculaire, et parfois à un rétrécissement mitral congénital, sans trouble du rythme évident.. Les malformations des mains sont des syndactylies, des digitalisations des pouces, parfois une hexadactylie.

Chez certains sont retrouvées des anomalies squelettiques plus diffuses évoquant une achondroplasie.

En 1954, MARTIN et MUNIER (35) décrivent quatre cas semblables chez une femme et l'un de ses cinq enfants (dont deux sont indemnes, et deux sont décédés peu après la naissance : ils présentaient des malformations multiples du même type). Chez la mère et l'enfant malformé survivant existent un souffle systolique, des troubles du rythme (arythmie par troubles de l'excitation sinusale) et une hypertrophie ventriculaire droite.

L'atrophie des membres supérieurs identique dans les deux cas, prédomine à gauche où manquent humérus et radius, le cubitus s'articulant directement avec une cavité glénoïde déformée, tandis qu'à droite, l'humérus est normal et le radius simplement ébauché.

Les anomalies des mains prédominent également à gauche : agénésie carpienne bilatérale, quatre métacarpiens et quatre doigts à droite, trois métacarpiens et trois doigts à gauche.

De plus, une syndactylie entre le 3ème et le 4ème doigt gauche est retrouvée chez la mère.

En 1956, WILAND (56) fait une étude intéressante sur deux cents cas autopsiés de cardiopathies congénitales. Il montre que la C.I.A. est la lésion la plus commune, en association avec une malformation extra-cardiaque qui appartient la plupart du temps au système musculo-squelettique : ce sont les doigts qui sont de beaucoup les plus touchés par ces malformations.

Après la description de HOLT et ORAM, MAC KUSICK (33) en 1961 confirme le caractère héréditaire de l'affection en publiant l'observation d'une mère et de sa fille :

1 - au point de vue **cardiologique**, il trouve une cardiopathie de symptomatologie superposable chez la mère et la fille, et le cathétérisme pratiqué uniquement chez la fille, montra qu'il s'agissait d'une C.I.A..

MAC KUSICK ne mentionne pas de trouble du **rythme**.

2 - au point de vue **squelettique**, il trouve chez la mère un pouce digitalisé des deux côtés, avec trois phalanges, des os du carpe en nombre inférieur à la normale ; chez la fille, un pouce absent des deux côtés et des os du carpe en nombre inférieur à la normale.

MAC KUSICK suggère la dénomination de "dysplasie atrio-digitale".

Dès lors, les observations familiales se multiplient : ZETTERQUIST (57) en 1963 publie un nouveau cas chez une mère et son fils.

1 - la mère présente une communication interauriculaire (confirmée par cathétérisme), accompagnée de troubles du rythme : bradycardie sinusale à 40-50 pulsations/mn, extrasystoles ventriculaires, bloc de branche droit incomplet.

Au point de vue squelettique, elle présente une absence du pouce droit et un pouce gauche digitalisé.

2 - le fils est porteur d'une C.I.A. confirmée par angiographie, d'un pouce droit mal implanté, sans éminence thénar et d'un pouce gauche digitalisé.

L'apparition de la tare chez une mère et son fils est, là encore, en faveur d'une transmission sur le mode dominant. Le caryotype pratiqué était normal.

Une autre observation intéressante est celle publiée par EMERIT et ses collaborateurs en 1964 (14).

C'est l'histoire d'un garçon de douze ans appartenant à une famille dans laquelle une clinodactylie du 5ème doigt est chose banale, sans notion de cardiopathie associée.

Durant sa grossesse, sa mère qui ne possède aucun antécédent médical particulier, excepté la clinodactylie du 5ème doigt, reçut dans un but abortif huit injections de benzoate d'oestradiol au cours du deuxième mois, ainsi que des calmants divers (en particulier bithéophylline acétate de D. benzhydryl-diméthyl aminoéthanol) pour vomissements et malaises sévères.

Ce garçon présente à l'âge de douze ans :

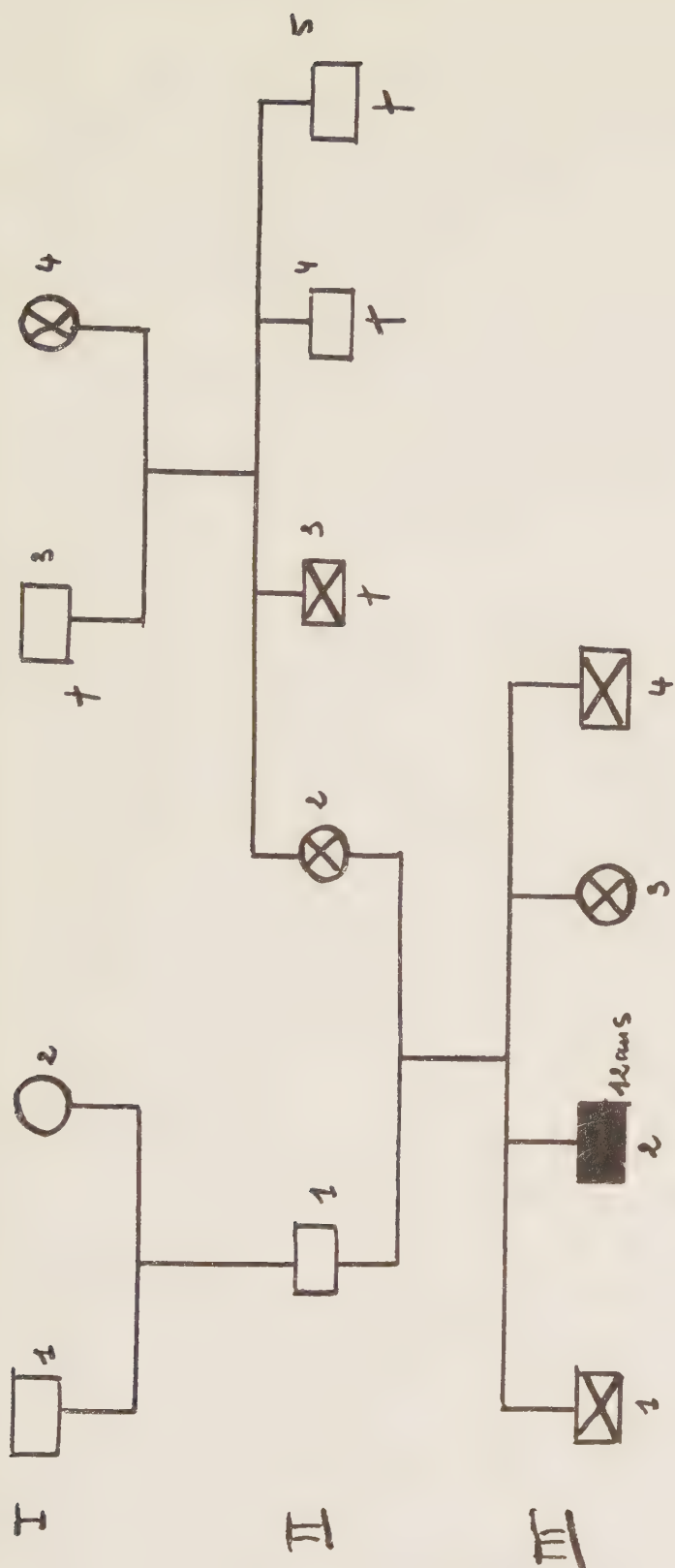
1 - au point de vue cardiologique

- une communication interauriculaire type ostium secundum confirmée par cathétérisme.

- des troubles du rythme à type de bradycardie sinusale à 52 pulsations/mn, ayant tendance à s'exagérer. Lorsque le rythme auriculaire atteint 48 pulsations/mn, surviennent des échappements nodaux en série qui se prolongent jusqu'à ce que le rythme sinusal soit moins lent.

2 - au point de vue squelettique

les pouces sont remplacés par un doigt radial dont la rotation est telle que le plan de l'ongle est le même que



- Syndrome de HOLT-ORAM
- ⊗ clinodactylie du V^e doigt
- sexe masculin
- sexe féminin

Arbre Généalogique de Mme EMERIT

celui des autres doigts. Les dernières phalanges de ces "pouces" sont déviées vers l'auriculaire qui, lui-même est déformé par une clinodactylie assez importante avec brachymésophalangie. La musculature de l'éminence thénar est hypoplasique, mais un certain degré d'opposition est possible.

La radiographie met en évidence au niveau du pouce gauche une phalange supplémentaire en position intermédiaire, de forme trapézoïdale, avec encoche sur le bord externe évoquant une pseudo-épiphyse. Le pouce droit ne compte pas de phalange surnuméraire, mais une deuxième phalange de longueur excessive.

Au niveau du carpe, le scaphoïde droit est partiellement fendu, le scaphoïde gauche totalement séparé en deux parties, le trapèze et le trapèzoïde gauches sont hypoplasiques et non superposés, un os surnuméraire est présent à la base du quatrième métacarpien droit.

Sont également retrouvés une hypoplasie de la tête radiale avec cubitus valgus, ainsi qu'un palais ogival et un thorax en entonnoir.

Le caryotype ne met pas en évidence d'anomalie ; la recherche de corpuscule de Barr dans les cellules est restée négative.

L'étude des dermatoglyphes montre :

- au niveau des doigts : huit boucles, une arche, un tourbillon.

- un triradius palmaire en position "t" normale sur la paume droite et absent sur la paume gauche.

- pas de triradius à la base du premier doigt, caractéristique normale pour un pouce.

Cette étude permet aux auteurs de conclure à un syndrome de HOLT-DRAM. Bien que cette hypothèse leur paraisse peu probable, ils discutent également la possibilité d'une embryopathie d'origine médicamenteuse.

En 1964, PRUZANSKI (43), rapporte l'étude d'une famille chez il trouve des malformations congénitales des membres supérieurs sur quatre générations. Parmi les douze sujets atteints, six sont aussi porteurs d'une cardiopathie non cyanogène.

La cardiopathie est pratiquement identique dans tous les cas, associant :

- un souffle systolique plus ou moins intense, maximum au deuxième espace intercostal gauche, avec soit un dédoublement, soit un clangor de B2.

- un E.C.G. toujours perturbé (sauf chez l'un d'entre eux, II4 sur l'arbre généalogique), avec soit un bloc de branche droit incomplet, parfois même surajouté au suivant (cas du II3), soit un bloc auriculo-ventriculaire du premier degré ou du deuxième degré.

- le cathétérisme pratiqué chez l'un d'entre eux met en évidence un shunt gauche-droit (III6).

- l'intervention chirurgicale vient confirmer la C.I.A. de type ostium secundum avec énorme dilatation de l'oreillette droite.

- l'autopsie est pratiquée après le décès du malade sur la table d'opération. Elle découvre un rétrécissement mitral par fibrose valvulaire (ressemblant aux cas précédemment décrits par OPPENHEIMER). L'examen anatomo-pathologique n'a montré aucun signe d'atteinte rhumatismale.

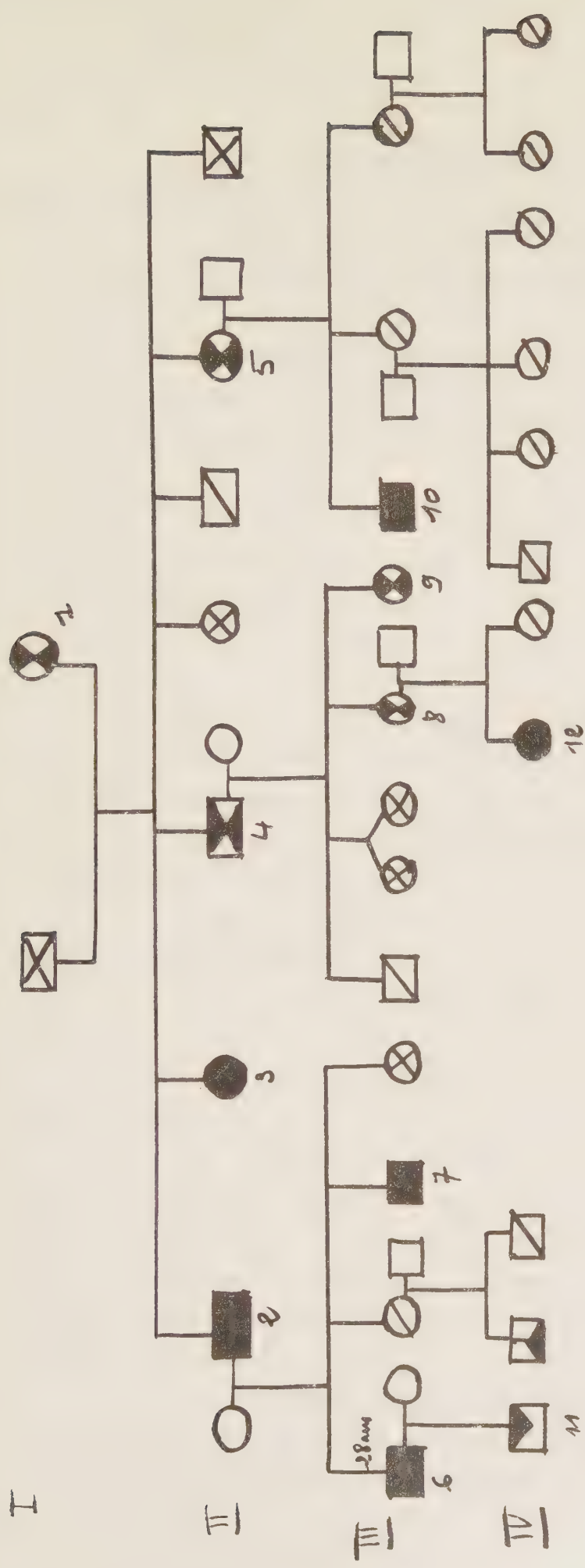
Quant aux malformations squelettiques, elles se présentent presque toutes de la même façon :

- l'absence du pouce est presque constante : on la trouve des deux côtés dans neuf cas sur douze.

- dans un dixième cas, le pouce droit est normal, le pouce gauche est rudimentaire.

- le nombre des doigts est réduit à trois et même à deux dans trois cas sur douze.

- les os du carpe sont en nombre inférieur à la normale dans trois cas.



☒ décidé avant examen,
pas de notion de
malformation.

- non examiné
- ◐ périmé normal
- ◑ craniosténose
- ◒ hernie inguinale
- HOLT-ORAY
- ◐ malformations squelettiques

Arbre Généalogique de PRUZANSKI

- les os du métacarpe sont également réduits à trois dans deux cas.

- enfin, dans un cas l'humérus est absent, dans un autre cas, il y a déformation de l'épaule et du coude gauches.

PRUZANSKI rapporte ainsi une observation familiale proche de la description faite par HOLT et ORAM, mis à part la présence d'un rétrécissement mitral associé à la C.I.A..

Après lui, les publications font état de malformations cardiaques autres que la C.I.A. et de malformations squelettiques plus étendues.

En 1964, LEWIS, BRUCE et MOTULSKY (32) étudient une famille atteinte de malformations congénitales affectant le coeur, les gros vaisseaux et les membres supérieurs.

Sur trois générations, dix-huit personnes sont atteintes sur vingt-sept :

- neuf présentent des malformations cardiovasculaires et des membres supérieurs.

- trois des malformations uniquement cardiovasculaires.

- six des malformations uniquement des membres supérieurs.

Les malformations cardio-vasculaires sont diverses. Il s'agit le plus souvent d'une C.I.A. (cinq fois), mais aussi d'une C.I.V. (trois fois), d'une anomalie des artères coronaires, d'une transposition des gros vaisseaux, d'une artère sous-clavière droite rétro-oesophagienne, d'une transposition probable des gros vaisseaux.

Les malformations du membre supérieur portent le plus souvent sur le pouce qui est absent ou hypoplasique ; ils rencontrent également une syndactylie, une hypoplasie des bras,

avant-bras, poignets et mains. Les clavicules sont courtes ; parfois existe une phocomélie.

En 1965, HOLMES (27) rapporte l'observation de deux familles :

A - la famille I où le père et ses trois enfants sont porteurs de malformations cardiaques et squelettiques. La cardiopathie congénitale est une C.I.V. avec hypertension pulmonaire, accompagnée dans un cas (la fille) de coarctation de l'aorte et de canal artériel.

A l'E.C.G., - bloc auriculo-ventriculaire du premier degré chez le père.

- bloc de branche droit chez la fille.

- bloc auriculo-ventriculaire et bloc de branche droit chez le deuxième fils.

- pas de bradycardie sinusale.

Les malformations du membre supérieur les plus fréquentes sont : - l'absence du pouce.

- la digitalisation du pouce.

- une petite paume.

- des métacarpiens et phalanges grêles.

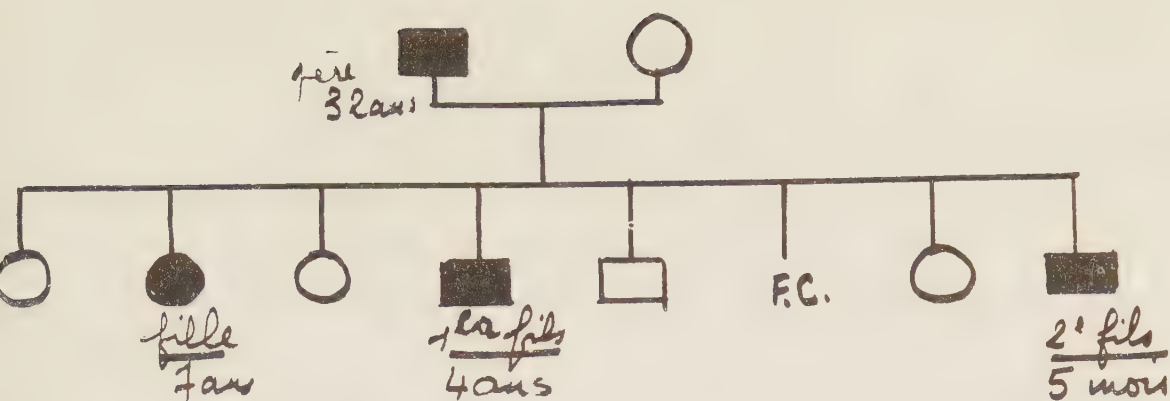
- une clinodactylie du cinquième doigt.

- une limitation de la prosupination des avant-bras.

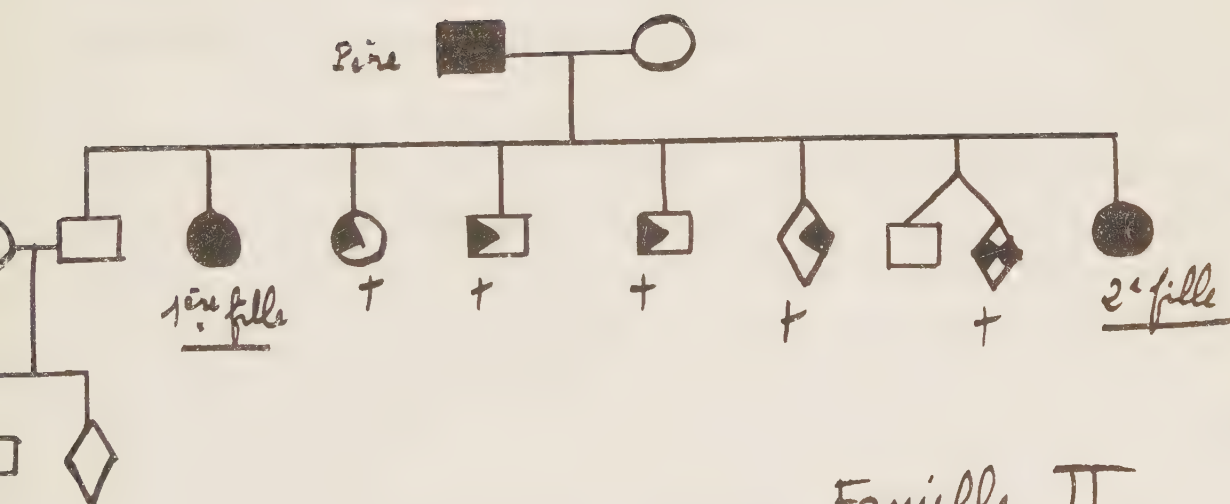
De plus, un enfoncement sternal et des épaules tombantes sont retrouvés dans tous les cas.

L'étude chromosomique faite chez le deuxième fils n'a pas montré d'anomalie du caryotype.

L'étude des dermatoglyphes a montré chez les quatre sujets un triradius axial déplacé de façon distale, avec en plus chez le père, une image surnuméraire au niveau de l'éménence hypothénar.



Famille I



Famille II

- ◇ sexe inconnu
- malformation cardiaque suspectée
- ◐ hémolyse
- HOLT-ORAM

Arbre Généalogique
des 2 familles de HOLMES

B - la famille II

Là encore, c'est le père et deux de ses filles qui sont atteints.

Le père et l'une de ses filles sont porteurs d'une C.I.A. type ostium secundum avec hypertension pulmonaire,

l'autre fille d'une C.I.V. avec hypertension pulmonaire.

Au point de vue squelettique, on trouve essentiellement des anomalies du pouce : absence du pouce, pouce rudimentaire ou pouce digitalisé.

De plus, on trouve des anomalies des os du carpe, une clinodactylie du cinquième doigt, un cubitus et un radius gauches anormaux, un thorax de pigeon et une cyphose dorsale chez le père.

Cinq frères et soeurs seraient morts peu après la naissance de malformations cardiaques ou de maladie hémolytique, mais l'auteur n'a pu savoir s'ils étaient également porteurs de malformations des mains.

Dans cette publication concernant deux familles sans lien de parenté entre elles, l'auteur observe toujours un défaut de cloisonnement du coeur du type C.I.A. ou C.I.V. associé à une anomalie du premier doigt qui peut être soit digitalisé, soit absent ou à l'état de vestige. Le sexe féminin est le plus sévèrement touché.

En 1965, CENTA et QUARTINO (10) rapportent un cas isolé présentant les principaux signes cliniques décrits par HOLT et DRAM auxquels se surajoutent d'autres lésions.

Il s'agit d'un nourrisson dont la mère a présenté un épisode convulsif en début de grossesse, alors qu'elle ne se savait pas enceinte.

Cet épisode convulsif sévère a nécessité une thérapeutique anti-comitiale (hydantoïne et malonylurée).

L'enfant présente :

- une C.I.A. discrète
- une C.I.V.
- une dextroposition partielle de l'aorte

qui seront confirmés à l'autopsie, l'enfant étant décédé d'une détresse respiratoire aiguë.

Ces malformations cardiaques ne s'accompagnent pas de trouble du rythme.

- au point de vue squelettique, une agénésie du pouce droit avec absence du métacarpien correspondant, un pouce gauche vestigial sans squelette osseux.

Aucun cas similaire ne fut retrouvé dans la famille et les auteurs rendent responsable des malformations observées la thérapeutique **anticomitiale** mise en oeuvre en début de grossesse.

En 1966, GALL (20) publie la plus vaste étude du syndrome de HOLT et ORAM. Sur quatre générations successives, trente trois personnes furent examinées dont vingt deux étaient atteintes de lésions diverses s'éloignant plus ou moins des signes cardinaux du syndrome.

Treize de ces malades ont subi un cathétérisme qui a montré chez neuf d'entre eux :

- huit défauts du septum dont :
 - . une C.I.V. isolée
 - . une C.I.A. + C.I.V.
 - . six C.I.V. dont deux sont associées à des malformations des gros vaisseaux :

- .. transposition des gros vaisseaux
- .. retour veineux anormal
- .. persistance du canal artériel
- le neuvième présentant un retour veineux anormal sans communication associée.

A l'E.C.G., sur dix femmes, sept ont une bradycardie à 50-60 avec perturbation de la conduction auriculo-ventriculaire.

Chez les hommes, on note un simple allongement de PR avec bradycardie sans dissociation auriculo-ventriculaire.

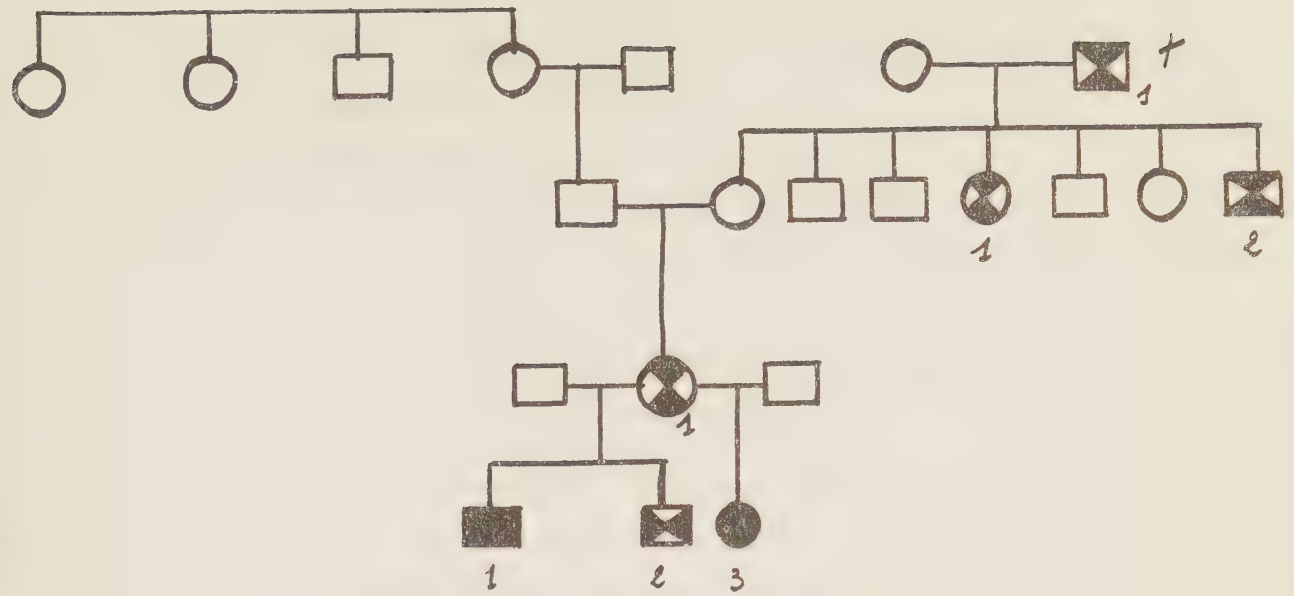
Au point de vue squelettique, les lésions sont localisées uniquement aux membres supérieurs, allant de l'hypoplasie de l'éminence thénar avec pouce implanté sur le même plan que les autres doigts et défaut d'opposition, à la brièveté des clavicules et rejet des épaules en arrière, avec écartement des bras loin du tronc en station verticale. Les coudes ne peuvent être rapprochés du corps et les bras relevés au-dessus des épaules. L'hypoplasie de la fossette glénoïde est souvent observée à la radiographie.

Le côté gauche est le plus souvent atteint et en aucun cas il n'existe une malformation des membres inférieurs.

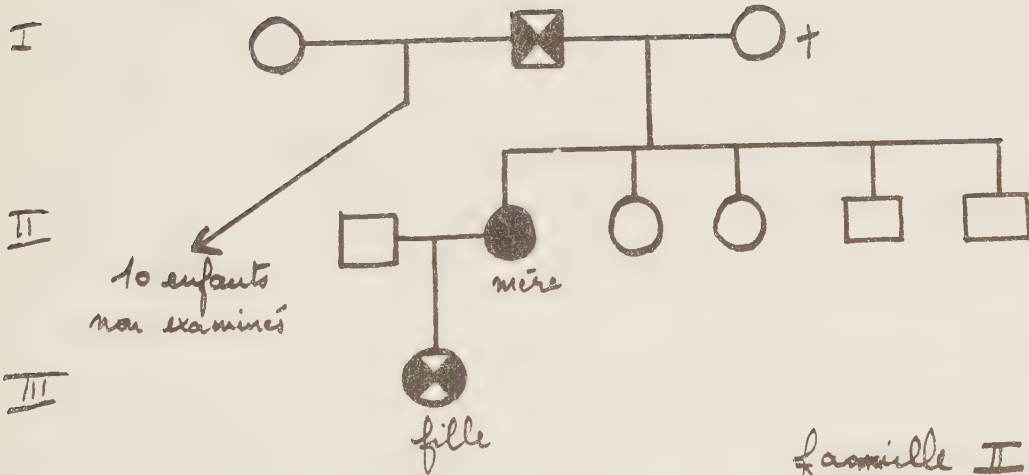
L'étude chromosomique se révèle normale, et l'examen des dermatoglyphes montre des anomalies du triradius axial.

MASSUMI (36) en 1966 rapporte l'observation de deux familles de race noire sans lien de parenté entre elles, et de deux cas sporadiques.

Dans la première famille, le syndrome de HOLT et ORAM apparaît de manière plus ou moins complète six fois sur quatre générations.



famille I



famille II

- cardiopothu congénitale
- anomalies squelettiques
- HOLT. ORAM

Arbre Généalogique des 2 familles de MASSUMI

Il est complet chez le propositus IV1 associant :

- une C.I.A. type ostium secundum.
- des troubles du rythme : bloc de branche droit incomplet.
- des anomalies squelettiques :
 - . absence du pouce gauche.
 - . pouce droit digitalisé à trois phalanges.
 - . anomalie du carpe.
 - . déformation des épaules.
 - . thorax en entonnoir.

Il est incomplet dans les cinq autres cas :

- deux fois, on trouve une C.I.A. type ostium secundum avec troubles du rythme.
- trois fois, il n'y a pas de cardiopathie, mais des anomalies des membres supérieurs semblables à celles du propositus.

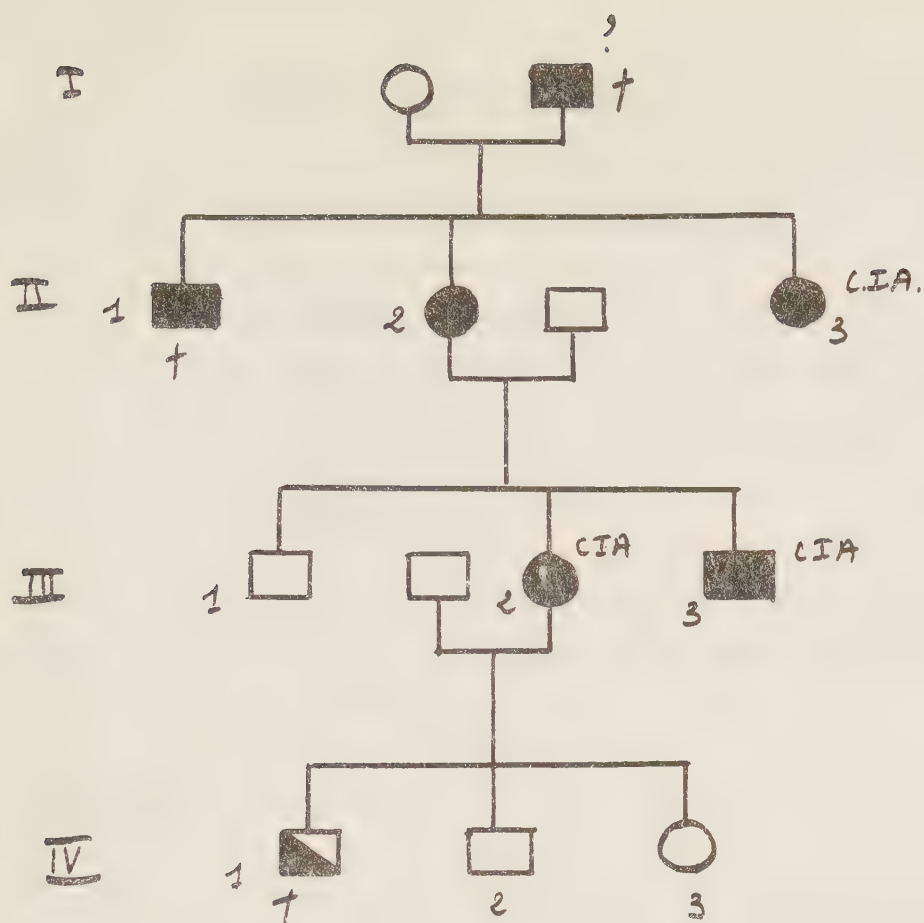
Dans la deuxième famille, la mère et la fille ont été examinées. La mère présente les mêmes symptômes que ceux du propositus de la première famille. Sa fille présente, en plus de la C.I.A. type ostium secundum, une petite C.I.V. et une sténose pulmonaire modérée, sans anomalie squelettique.

Le père de la mère serait aussi porteur d'une cardiopathie congénitale, mais n'a pas été examiné.

MASSUMI rapporte deux autres cas sporadiques, l'un de quatre ans, porteur d'anomalies du pouce sans cardiopathie congénitale, l'autre de vingt et un ans, retardé mental, porteur d'anomalies squelettiques.

L'étude des dermatoglyphes a montré dans ces deux familles que l'importance des anomalies est proportionnelle à l'importance des malformations squelettiques.

Ces auteurs ont fait une étude chromosomique qui révèle une anomalie au niveau de la seizième paire.



- sujet normal
-
- HOLT-ORAM
- ▤ hypoplasie térébrale

Arbre Généalogique de STARKE

La même année, STARKE et ses collaborateurs (52) étudient une famille sur quatre générations, qui présente un vaste éventail de lésions squelettiques :

- hypoplasie du pouce.
- anomalie des os du carpe.
- synostose entre radius et cubitus.
- déplacement en avant des épaules.
- enfoncement sternal.
- procomélie.

Il existe en outre des malformations cardiaques dont la C.I.A. est la plus fréquente (trois fois elle est confirmée par cathétérisme).

1ère génération :

Le père qui présentait des malformations des mains est décédé à 45 ans d'une cardiopathie de nature non précise.

2ème génération :

Les trois enfants sont tous atteints de malformations cardiaques et squelettiques. L'un d'entre eux est décédé à l'âge de sept mois de cardiopathie cyanogène. Il n'avait pas de pouce.

3ème génération :

Sur les trois enfants d'une des femmes atteintes de la génération précédente, deux présentent une C.I.A. confirmée par cathétérisme associée à des malformations des membres supérieurs.

4ème génération :

On y trouve trois enfants d'une des femmes atteintes de la troisième génération. Deux sont anormaux, le troisième est décédé à la naissance et l'autopsie a montré une hypoplasie tricuspidiennne.

En 1966, FERREL (17) et ses collaborateurs publient l'observation d'une famille où se trouvent associés chez plusieurs sujets deux syndromes à transmission autosomique dominante : le syndrome de HOLT-DRAM et le syndrome de DUANE.

Le syndrome de DUANE est la conséquence d'une altération congénitale de la fonction des muscles droits latéraux de l'oeil.

FERREL a rapporté cette observation chez le père et trois de ses enfants.

Chez les trois enfants, une C.I.A. clinique confirmée par cathétérisme chez l'un d'eux, est associée à des malformations des mains dans deux cas, et au syndrome de DUANE dans un cas.

Le père est porteur de malformations des mains et du syndrome de DUANE.

Cette observation fut reprise par CHANG dans Radiology en 1967.

En 1966, HARRIS et OSBORNE (26) attirent l'attention sur l'association d'une dysplasie radiale et d'une C.I.V., à laquelle ils donnent le nom de "dysplasie ventriculo-radiale".

Sur dix malades de leur clinique ayant une dysplasie radiale, trois ont une C.I.V. prouvée par cathétérisme cardiaque.

Deux de ces trois malades ont en plus une hypertension pulmonaire sévère et le troisième un arc aortique droit, une sténose infundibulaire moyennement serrée et une hypertension pulmonaire modérée. Il n'y a pas d'arythmie cardiaque chez ces trois malades.

Les auteurs ont confirmé le caractère héréditaire des lésions osseuses, mais n'ont pu le faire pour les anomalies cardiaques.

Les deux publications précédentes, celle de FERRELL et celle de HARRIS et OSBORNE, s'éloignent un peu de la description initiale de HOLT et DRAM, qui associe typiquement nous le rappelons :

- une cardiopathie congénitale de type C. I. A. avec ostium secundum et troubles du rythme.
- une malformation des extrémités des membres supérieurs.
- un facteur familial.

soit qu'existe une variante des signes cardinaux constituant la triade du syndrome ;

soit que s'ajoutent d'autres symptômes qui élargissent l'éventail malformatif, comme dans la publication de GELLIS et FEINGOLD en 1966.

Pour eux, la cardiopathie congénitale peut être de plusieurs types :

- communication interauriculaire le plus souvent, plus rarement interventriculaire.
- les anomalies associées sont également variables : il peut s'agir d'une persistance de la veine cave supérieure gauche, d'une transposition des gros vaisseaux, d'une anomalie de l'artère coronaire, d'une artère sous-clavière droite rétrooesophagienne, de la persistance d'un canal artériel. Ces malformations sont même parfois isolées.
- les troubles du rythme consistent essentielle-

ment en une arythmie type bradycardie sinusale, d'ôe probablement à un blocage au niveau du noeud sinusal, ou à un bloc sino-auriculaire avec ralentissement progressif et échappements nodaux. Ces échappements apparaissent au repos, le retour au rythme de base survenant à l'effort.

- les malformations squelettiques

-le pouce est pratiquement toujours atteint : le plus souvent il est digitalisé ; moins souvent, il est hypoplasique ou complètement absent.

-au niveau des autres doigts, ils constatent une syndactylie ou une clinodactylie.

-l'éminence thénar est en général hypoplasique, sans relief, et entraîne une modification des dermatoglyphes.

-tout le membre supérieur peut être atteint :

.anomalies des métacarpiens et des os du carpe.

.hypoplasie ou malformation du radius avec synostose radio-cubitale.

.malformations de la ceinture scapulaire, de l'humérus, de la cavité glénoïde.

-d'autres malformations peuvent être rencontrées : hémivertèbres, scoliose, spina-bifida.

En Mai 1967, CASCOS (9) publie l'observation d'une mère et ses trois enfants.

Les trois enfants présentent une C. I. A. type ostium secundum accompagnée de troubles du rythme : bradycardie sinusale avec échappements nodaux et flutter de type 2/1.

La mère et la dernière fille présentent des anomalies des pouces et une syndactylie du pouce et de l'index.

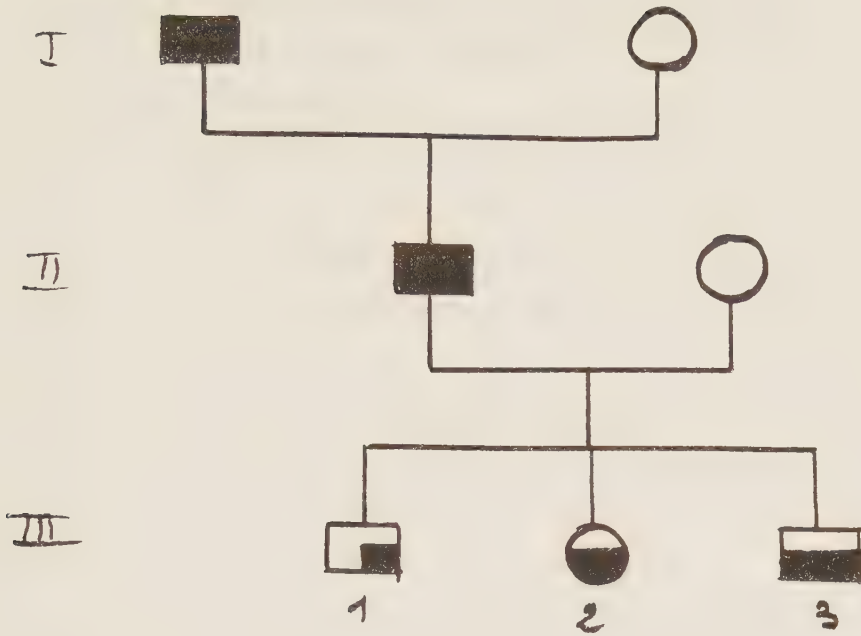
Cette observation est très proche de celle faite par HOLT et ORAM. Il en est de même du cas publié par Annick GIARD-BOMBART dans sa thèse en 1967 (22). Il s'agit d'une fillette de six ans qui présente une C. I. A. type ostium secundum confirmée par le cathétérisme et l'intervention chirurgicale.

Cette cardiopathie congénitale s'accompagne d'un bloc de branche droit incomplet et de malformations du pouce gauche qui est atrophique, à trois phalanges.

Le caractère familial n'a pas été affirmé par l'auteur, car à cette époque les parents étaient inconnus : cette enfant était pupille de l'Assistance publique.

Nous savons maintenant que François (notre première observation) est, le jeune frère de cette fillette de six ans, et qu'une autre soeur âgée de deux ans est décédée d'insuffisance cardiaque au C. H. U. d'Amiens, sans qu'aucune exploration complémentaire n'ait pu être pratiquée.

Le caractère familial peut donc maintenant être affirmé avec ces nouvelles données.



- CIA.
- Anomalie caractéristique du pouce
- rythmiques
fra. Ventriculaires
- Autres anomalies de la main (squelette + dermatoglyphes)
 - Autres anomalies squelettiques (M.S. Thorax, rachis)

Arbre Généalogique de PERNOT - DUPUIS

Ce cas fut repris dans la publication de PERNOT-DUPUIS et leurs collaborateurs en 1970 (39).

Onze cas sont rapportés : cinq d'entre eux appartiennent à trois générations d'une même famille, le sixième est le cas décrit par Annick GIARD-BOMBART, et les cinq derniers sont sporadiques.

Les six premiers sont typiques du syndrome de HOLT et ORAM.

Les cinq autres présentent des anomalies un peu particulières. Les auteurs ne les font pas rentrer dans le cadre du syndrome.

Dans cette publication, ils définissent un nouveau critère du syndrome qui est l'aspect des dermatoglyphes : même en l'absence de toute malformation, le triradius axial est, dans cette famille, en position T", et déporté du rebord cubital vers l'axe de la main, divisant ainsi la paume en trois parts grossièrement équivalentes.

En 1968, AERICHIDE et ses Collaborateurs, (3) à l'Institut de Cardiologie de Montréal, rapportent le cas d'une malade de vingt huit ans présentant une C. I. A. associée à des malformations du membre supérieur gauche : absence du cubitus, du premier métacarpien et du pouce, avec déformation du coude et du poignet.

De plus, ils notent une persistance de la veine cave supérieure gauche, une côte bifide et une anomalie du rein droit.

Une tante de cette malade présentait les mêmes malformations du membre supérieur et une cardiopathie.

En 1968, J. C. BERTOZZI (6) collige dans sa thèse dix huit cas répartis sur cinq générations.

Cette étude est reprise par GIRAUD et BERNARD (25) qui parlent d'"états frontières". En effet, sur les dix-

huit membres examinés, huit présentent des anomalies caractéristiques du Syndrome de HOLT et ORAM, et sept des phocomélies et micromélies associées à des cardiopathies.

AASE et SMITH (1) en Mars 1969, publient un nouveau syndrome associant :

- des malformations des membres supérieurs.
- une cardiopathie congénitale.
- des troubles hématologiques

chez deux frères, le reste de la famille étant normal.

Le premier présente :

.. -un souffle systolique d'intensité 3/6 sur tout le précordium.

-un pouce possédant trois phalanges des deux côtés avec à la radiographie, une légère hypoplasie de l'extrémité distale du radius.

-un bec de lièvre incomplet à gauche.

-une anémie normochrome normocytaire intense avec un taux de réticulocytes effondré.

Le second présente :

-une C. I. V. probable.

-un pouce à trois phalanges des deux côtés, une éminence thénar hypoplasique, un pli palmaire médian unique, une légère hypoplasie du radius.

-une anémie normochrome normocytaire.

L'étude chromosomique se révèle normale pour les deux enfants. Les auteurs éliminent dans leur discussion :

..l'anémie de FANCONI.

..la thrombocytopénie congénitale hypoplasique.

..l'anémie de BLACKFAN-DIAMOND.

Ils éliminent également l'appartenance au syndrome de HOLT-ORAM malgré la similitude des malformations somatiques portant sur les extrémités des membres supérieurs et le cœur, car, jusqu'à présent, aucun désordre d'ordre hématologique n'a été signalé à leur connaissance.

J. M. POUILLAUDE et ses collaborateurs (41) publient en Avril 1969 l'observation d'un enfant de huit mois, Sylvie, qui présente une C. I. V. à gros débit avec hypertension pulmonaire, des malformations squelettiques associées à une anémie normochrome et à une fragilité chromosomique importante.

L'enquête familiale montre que le père, la mère et les trois aînés sont normaux.

Le quatrième enfant présente des malformations des membres supérieurs, avec, en particulier, des avant-bras courts, avec radius absent d'un côté, et hypoplasique de l'autre, une colonne du pouce très hypoplasique et accolée à la colonne de l'index, réalisant une syndactylie du pouce et de l'index.

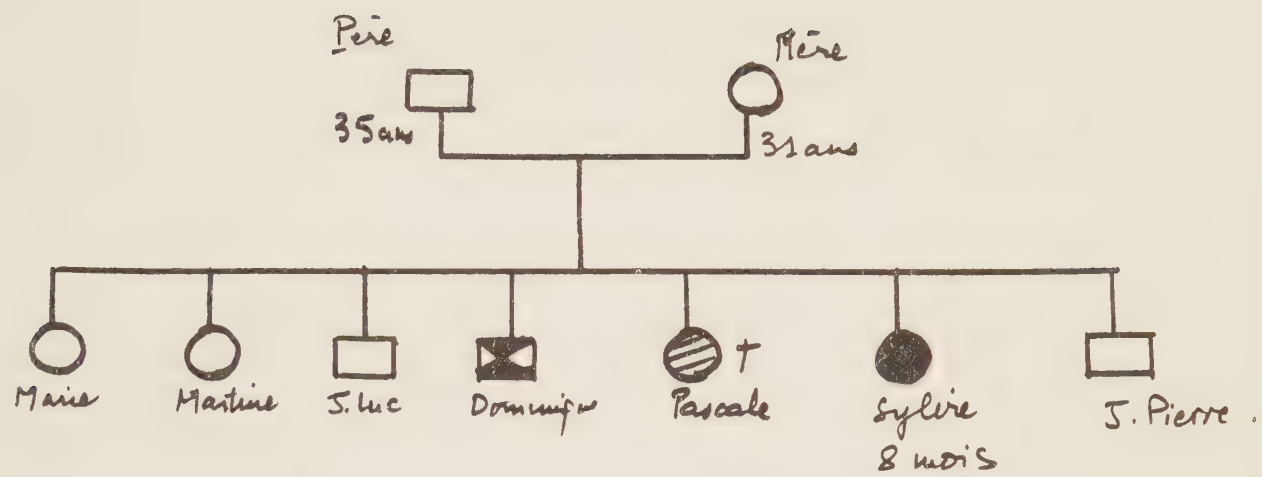
Le cinquième enfant présente un mongolisme typique.

Le médullogramme pratiqué chez Sylvie montre une hypoplasie médullaire.

L'intérêt de cette étude reprise par FAUGERE dans sa thèse (15), réside dans le fait qu'elle apporte deux nouveaux éléments : l'hypoplasie médullaire et la fragilité chromosomique frappant électivement les filles. Cassures et lacunes sont observées mais le caryotype est numériquement normal.

En 1970, MARTIN ET BABIN (34) rapportent un nouveau cas qui présente en sus des malformations classiquement décrites : un anus vulvaire avec périnée bombant et l'absence du rein droit.

La même année, SILVERMAN et ses collaborateurs (49) étudient deux familles, la première comprenant dix sujets atteints (cinq hommes et cinq femmes), la seconde six sujets dont deux sont des femmes.



-  HOLT-DRAM
-  mongolisme
-  malformations squelettiques

Arbre Généalogique de POUILLAUDE

Les auteurs insistent sur l'atteinte plus ou moins étendue du rayon radial, qu'ils qualifient de "courte" ou de "longue" mais aussi sur la possibilité de syndactylie, d'anomalies des coudes gênant l'extension complète ou la pronosupination, de brièveté des clavicules, de bascule des épaules en avant et de thorax en entonnoir, ainsi que d'hypotrophie du grand pectoral, de différentes anomalies rachidiennes et d'un palais ogival. Aucune anomalie chromosomique n'a été mise en évidence.

VIDOR dans sa thèse (PARIS 1970) (55) a étudié deux familles, et souligne que les progrès de la chirurgie cardiaque autorisant une survie plus prolongée, risquent d'accroître la dissémination des gènes.

M. RYBACK et ses collaborateurs (Cracovie) (44) décrivent en Juin 1971, une famille comprenant neuf cas de syndrome de HOLT et ORAM dans quatre générations.

Les manifestations des extrémités supérieures vont s'aggravant avec les générations ; une ectromélie est observée chez les enfants de la quatrième génération.

Les auteurs ont fait des études chromosomiques très précises chez le père, la mère et leurs trois enfants.

Le caryotype de la mère est normal ; celui du père et des enfants montre des anomalies jusqu'ici non décrites :

- délétion du bras long d'un des chromosomes du groupe B chez le fils aîné et sa soeur.
- variations de longueur des chromosomes du groupe B chez le père et son fils cadet.

Ces variations de longueur des chromosomes peuvent être dues à des degrés différents de spiralisation des paires chromosomiques, mais également causées par une perte de chromatine.

Ils émettent l'hypothèse que les anomalies osseuses de leurs malades sont probablement en rapport avec les variations de structure des chromosomes.

COMMENTAIRES

A - DEFINITION DES LIMITES DU SYNDROME DECRIT PAR HOLT ET ORAM :

Six publications parmi les trente rapportées permettent de définir les limites du syndrome de HOLT-ORAM. Ce sont celles de Mary HOLT et Samuel ORAM (28), celles de MAC KUSICK (33), de ZETTERQUIST (57), de Madame EMERIT (14), de HOLMES (27), de PERNOT (39) et de CASCOS (9).

Pour ces auteurs, ce syndrome associe :

1 - une cardiopathie congénitale de type communication interauriculaire avec ostium secundum accompagnée de troubles supra-ventriculaires du rythme cardiaque. HOLT et ORAM ont insisté sur la fréquente bradycardie sinusale entrecoupée d'échappements nodaux, avec apparition de foyers d'excitation ectopiques à l'effort.

Les troubles du rythme ne se retrouvent pas chez tous les malades.

2 - des malformations squelettiques des membres supérieurs :

- . aplasie ou hypoplasie du pouce qui est souvent digitalisé.
- . agénésie de l'éminence thénar, des os du carpe et souvent du radius.
- . les anomalies des dermatoglyphes paraissent déterminées génétiquement quelles que soient les malformations : le tri-radius axial est souvent déplacé en position distale avec éloignement cubital. Les tourbillons digitaux sont plus fréquents.

Les anomalies décrites par HOLT et ORAM qui définissent les limites du syndrome sont résumées dans le tableau ..

TABLEAU I

ANOMALIES DECRITES PAR HOLT et ORAM

La cardiopathie congénitale	:	- <u>C.I.A.</u> type ostium secundum 1/2 cas
	:	- <u>C.I.V.</u> 1/4 cas
	:	- <u>Troubles du rythme</u>
	:	. bradycardie sinusale avec
	:	échappements nodaux apparaissant à l'effort
	:	. fibrillation auriculaire
	:	. bloc de branche droit
Anomalies squelettiques des extrémités des membres supérieurs	:	- <u>Pouces</u>
	:	. pouce absent
	:	. pouce à trois phalanges, digitalisé
	:	- <u>Premiers métacarpiens</u> plus longs
	:	- <u>Phalanges</u> plus courtes
	:	- <u>Os du carpe</u> plus grêles = scaphoïde
	:	allongé ou bipartite
	:	= semi-lunaire
	:	déformé
	:	- <u>Radius et cubitus</u> mal articulés hypotrophiques
Epaules	:	- Anomalies de la clavicule
	:	- Malformations des épaules
Thorax	:	- Enfoncement sternal
Rachis	:	- Cyphose dorsale

B - EXTENSION DES LESIONS :

Bien d'autres anomalies ont été rapportées depuis :

- soit des malformations cardiaques différentes de celles initialement décrites.
- soit d'autres anomalies squelettiques au niveau des membres supérieurs, du thorax, du rachis.
- soit des malformations viscérales

qui élargissent ainsi le cadre du syndrome, si l'on admet l'extension de l'éventail malformatif et à condition d'en découvrir une explication embryologique ou génétique commune.

1 - AUTRES MALFORMATIONS CARDIAQUES :

Déjà remarquées par HOLT et ORAM dans leur publication, elles ont été signalées depuis par de nombreux auteurs.

Ce sont les cardiopathies différentes de la communication interauriculaire qui est retrouvée dans plus de la moitié des cas, ainsi que du shunt ventriculaire qui existe dans un quart des cas et a été qualifié par HARRIS et OSBORNE de "dysplasie ventriculo-radiale" (26).

Elles sont répertoriées dans le tableau II (page 77).

- OPPENHEIMER et PRUZANSKI signalent un rétrécissement mitral par fibrose valvulaire associé à la communication interauriculaire.
- LEWIS décrit une transposition des gros vaisseaux, une artère sous-clavière droite rétro-oesophagienne et une anomalie des artères coronaires.
- HOLMES note dans sa première famille une coarctation de l'aorte et une persistance du canal artériel.
- CENTA décrit une dextroposition partielle de l'aorte.

- GALL note un retour veineux pulmonaire anormal, en sus d'une transposition des gros vaisseaux et d'une persistance du canal artériel.
- MASSUMI rapporte la présence d'une sténose pulmonaire modérée chez le sujet féminin décrit dans la deuxième famille.
- STARKE trouve à l'autopsie d'un malade de sa quatrième génération une hypoplasie tricuspидienne.
- HARRIS et OSBORNE décrivent chez un de leurs malades un arc aortique droit et une sténose unfundibulaire de degré moyen.

- PERNOT et DUPUIS rapportent dans l'observation n°1 une double veine cave supérieure, dans l'observation n° 7 une coarctation aortique, dans l'observation n°9 une sténose unfundibulaire pulmonaire de type musculaire associée à une communication interventriculaire haute, anomalies semblables à celles observées dans notre cas n°2.

Dans l'observation n°10, ils trouvent un ventricule unique de type "A" de VAN PRAAGH et une sténose de la voie pulmonaire.

- GIRAUD et BERNARD décrivent un cas de retour veineux pulmonaire anormal.
- AERICHIDE décrit une veine cave supérieure gauche persistante.

- Notre cas n°1 présente, en plus de la C.I.A. type ostium secundum, une veine cave supérieure gauche anormale et un retour veineux pulmonaire partiel dans la veine cave supérieure droite.

- Une C.I.V., un rétrécissement unfundibulaire avec sténose valvulaire pulmonaire modérée, une veine cave supérieure gauche sont observées dans notre cas n°2.

En conclusion, parmi les cardiopathies en cause, on note la prédominance de la communication interauriculaire, les autres malformations étant :

- soit une anomalie de cloisonnement des cavités cardiaques :
 - .. C.I.V.
 - .. ventricule unique
 - .. rétrécissement mitral
 - .. hypoplasie tricuspïdienne
- soit une sténose d'un vaisseau de la base :
 - .. coarctation aortique
 - .. sténose unfundibulaire pulmonaire
- soit une anomalie des gros vaisseaux :
 - .. transposition des gros vaisseaux
 - .. artère sous-clavière droite rétro-oeso-phagienne
 - .. persistance du canal artériel
 - .. retour veineux pulmonaire anormal
 - .. veine cave supérieure gauche persistante.

Quant aux troubles du rythme, HOLT et ORAM insistent sur la fréquence de la bradycardie sinusale avec échappement nodaux apparaissant à l'effort.

Ils notent également une fibrillation auriculaire, des foyers ectopiques ventriculaires et un bloc de branche droit, troubles du rythme qui sont retrouvés dans de nombreuses observations :

- ZETTERQUIST décrit chez la mère, une bradycardie sinusale à 40-50 pulsations/mn, des extrasystoles ventriculaires et un bloc de branche droit incomplet.
- Madame EMERIT décrit également une bradycardie sinusale avec échappements nodaux survenant lorsque le rythme auriculaire atteint 48 pulsations/mn.

- PRUZANSKI découvre, tantôt un bloc auriculo-ventriculaire du 1er ou 2ème degré, tantôt un bloc de branche droit incomplet, parfois les deux troubles associés.
- Chez dix femmes, GALL note sept bradycardies sinusales.
- MASSUMI note aussi un bloc de branche droit incomplet.
- CASCOS trouve en plus des troubles du rythme précédemment cités un flutter de type 2/1.
- PERNOT et DUPUIS décrivent une tachysystolie auriculaire à 200 pulsations/mn, un flutter auriculaire à 300/mn avec dégradation ventriculaire 4/1, parfois 3/1, ou 5/1.
- Dans notre première observation, François présente un bloc de branche droit incomplet.
- Chez Olivier, on constate en Juin 1968 un bloc auriculo-ventriculaire complet survenant par intermittence alternant avec des périodes de LUCIANI-WENKEBACH, suivi d'un bloc résiduel du 1er degré.

Les troubles du rythme sont donc presque toujours présents ; seul MAC KUSICK n'en a pas noté.

2 - AUTRES MALFORMATIONS SQUELETTIQUES :

Elles ne se limitent plus au rayon radial mais atteignent également les autres doigts, le poignet, le coude, le bras, la ceinture scapulaire, le thorax et le rachis dorsal.

Déjà MARTIN et MUNIER avaient signalé une atteinte scapulo-humérale gauche, un cubitus s'articulant directement avec une cavité glenoïde déformée, le radius et l'humérus étant absents.

A droite, l'humérus était normal mais le radius simplement ébauché.

Chez la mère, ils notaient une syndactylie III-IV gauche.

Une clinodactylie familiale est notée par Madame EMERIT en 1964 ; elle est d'ue à un raccourcissement trapézoïdal de la phalange médiane des cinquièmes doigts. En sus de cette malformation, les auteurs notent un cubitus valgus et un thorax en entonnoir.

PRUZANSKI observe chez quatre des douze sujets atteints dans une même famille, une absence de l'humérus gauche, un cas de syndactylie III-IV bilatérale, des malformations du coude gauche et de la ceinture scapulaire, une synostose astragalo-calnaéenne.

LEWIS note également une syndactylie, un cas d hypoplasie des bras et avant-bras, des clavicules courtes et une phocomélie.

HOLMES signale dans ses deux familles un thorax en entonnoir, des anomalies du cubitus, une cyphose dorsale et un enfoncement sternal.

GALL note une atteinte des épaules avec hypoplasie de la cavité glenoïde le plus souvent, et briéveté des clavicules. Cette atteinte est prédominante à gauche.

STARKE remarque un "pectus excavatum" chez six sujets de la même famille répartis sur quatre générations.

GELLIS et FEINGOLD sont les premiers à citer les malformations vertébrales dans le cadre du syndrome : hémivertèbres, scoliose, spina-bifida.

AERICHIDE trouve une côte bifide chez son malade.

PERNOT et DUPUIS remarquent chez cinq membres d'une même famille des anomalies thoraciques et scapulaires absolument identiques : thorax étroit, en carène, avec sternum saillant et cyphose dorsale, épaules projetées en avant et clavicules courtes.

Malgré la diversité des anomalies squelettiques des mains, les dermatoglyphes de ces sujets sont comparables.

Ils en concluent que ces anomalies sont déterminées génétiquement et ne sont pas seulement la conséquence d'anomalies squelettiques.

GIRAUD, BERNARD et BERTOZZI parlent d'"états frontières" dans leur observation familiale.

En effet, sur dix-huit cas répartis sur cinq générations ils observent sept micromélies, un cas de phocomélie vraie, trois anomalies du coude, deux épaules anormales avec saillie de la tête humérale en avant et modification de l'acromion.

Presque tous les sujets présentent une cyphose ou une cypho-scoliose.

SILVERMAN et ses collaborateurs décrivent, en plus des anomalies des coudes, des épaules, des clavicules et du thorax énumérées ci dessus, une hypoplasie du grand pectoral, un palais ogival et des anomalies rachidiennes.

VIDOR décrit chez deux sujets une syndactylie du pouce et de l'index et une hypoplasie de l'omoplate.

Notre cas N° 2 présente un spina bifida de D 4

avec hémivertèbre gauche supplémentaire entre D 3 et D 4 et une fissure de l'arc postérieur de L 5.

Chez le même enfant, une dysmorphie crânio-faciale avec front haut et plat, racine du nez un peu aplatie est également observée. Cette dernière anomalie est peu fréquente dans la littérature. Seuls PERNOT et DUPUIS l'ont notée dans leur observation N° 9 : ce garçon de quinze ans présentait une C. I. V. haute, avec sténose unguibulaire pulmonaire de type musculaire, associée à un doigt surnuméraire implanté sur le bord radial du premier métacarpien gauche.

Notons que notre observation ressemble à celle de PERNOT et DUPUIS : dans les deux cas, il s'agit de cas sporadiques associant une atteinte bipolaire du cœur, des anomalies des membres supérieurs, et une dysmorphie crânio-faciale.

3 - AUTRES MALFORMATIONS :

Certaines formes particulières ont été décrites. Il s'agit de formes associées à diverses anomalies viscérales voire à des syndromes congénitaux relevant parfois d'une pathologie familiale.

a) formes associées à diverses anomalies viscérales :

AERICHIDE observe chez son malade de vingt-huit ans une anomalie de position du rein droit.

L'absence de rein droit et un anus vulvaire avec périnée bombant sont décrits par MARTIN et BABIN.

Un bec de lièvre incomplet gauche est observé chez le premier sujet de AASE et SMITH.

Ces auteurs ont d'ailleurs été les premiers à remarquer une nouvelle association :

.malformation des membres supérieurs.

.cardiopathie congénitale.

.troubles hématologiques.

Leurs deux malades présentaient, en effet, une anémie normochrome normocytaire avec chez l'un, un taux de réticulocytes effondré et une forte proportion d'hémoglobine foetale, réagissant mal aux transfusions et à la corticothérapie.

L'anémie de BLACKFAN-DIAMOND est exempte d'anomalie somatique et ne peut donc se discuter.

L'absence de pancytopenie permet également d'éliminer une maladie de FANCONI malgré la similitude de certaines dysmorphies radiales.

POUILLAUDE et ses collaborateurs ont observé une anémie normochrome normocytaire chez un frère et sa soeur et le médullogramme a confirmé la présence d'une hypoplasie médullaire.

b) formes associées à d'autres syndromes congénitaux :

Le syndrome de DUANE (altération congénitale de la motilité oculaire) associé à une forme typique du syndrome de HOLT - ORAM a été observé par FERREL.

Il s'agit là vraisemblablement d'une hérédité polyallélique de gènes fortuitement réunis.

L'observation de Madame EMERIT qui peut être considérée comme sporadique, associe une clinodactylie familiale du cinquième doigt, malformation transmise dans cette famille sur le mode dominant.

Le tableau II récapitule les diverses anomalies décrites dans le cadre du Syndrome de HOLT - ORAM depuis 1965.

TABLEAU II

DIVERSES ANOMALIES DECRITES PAR LES AUTEURS DEPUIS 1965.

Cardiopathie génitale	Autres C. C.	- C. I. A. type ostium secundum
		- C. I. V.
		- V. cave supérieure gauche
		- Retour veineux pulmonaire anormal
		- Persistance du canal artériel
		- Transposition des gros vaisseaux
		- coarctation de l'aorte
		- Rétrécissement mitral congénital
		- Anomalies des valvulaires
		- Sténose pulmonaire orificielle ou unfundibulaire
		- Anomalies des arcs aortiques
		- Arythmie = bradycardie sinusale avec échappements nodaux = tachycardie supra- ventriculaire = flutter
		2 / 1
Anomalies musculo- squelettiques	Rayon radial	- Pouce absent, ou implanté bas, ou digitalisé à trois phalanges
		- Métacarpien absent ou anormal
		- Atrophie de l'éminence thénar
		- Radius déformé, atrophique ou absent
	Main et poignet	- Clinodactylie par déformation de la deuxième phalange du cin- quième doigt
		- Scaphoïde anormal, parfois fusion- né au grand os
		- Ossicules supplémentaires
		- Large pisiforme
	Coude	- Stylette cubitale longue
		- Synostose radio-cubitale supérieure
		- Hypertrophie et bascule postérieure de l'épicondyle
		- Défaut d'extension

	Bras et ceinture scapulaire	- Déformation de la tête humérale
		- Os coracoïdiens et acromions accessoires
		- Clavicules courtes et épaisses avec angulations à sommet supérieur et extrémités renflées en bulbe
		- Hypoplasie ou aplasie pectorale
		- Epaules tombantes
		- Hypoplasie de l'omoplate
	Thorax	- En entonnoir
		- Briéveté du sternum, côte bifide
	Rachis dorsal	- Hémivertèbres supplémentaires
		- Scoliose
		- Spina bifida dorsal
anomalies somatiques		- Exceptionnelles : . anomalies de la seizième paire . inégalité des bras longs de la deuxième paire . anomalie d'un chromosome du groupe D (14ème paire probable) . anomalies des chromosomes du groupe B
anomalies des matoglyphes		- Position distale du triradius axial ("r") - Fréquence des tourbillons digitaux
Autres	Face	- Dysmorphie cranio-faciale (deux cas) - jamais de retard mental - Bec de lièvre incomplet gauche
		- Clinodactylie familiale du cinquième doigt
		- Aplasie du grand pectoral
Informations	Ceinture scapulaire	-
	Oeil	- Syndrome de DUANE
	Rein	- Anomalies rénales : . absence d'un rein . anomalie de position
	Anus	- anus vulvaire
	Système hématopoïétique	- Anémie normochrome normocitaire par hypoplasie médullaire

DISCUSSION

4 - L'ELARGISSEMENT DE L'EVENTAIL MALFORMATIF PARAÎT LEGITIME

Il était déjà implicitement prévu par HOLT et DRAM (28) dans leur première description. Depuis, Cardiologues et Pédiatres sont tombés d'accord pour constater que, si les cardiopathies non cyanogènes et les communications inter-auriculaires sont largement prédominantes, l'étage auriculaire ou ventriculaire du shunt peut varier et s'associer à diverses anomalies des gros vaisseaux ou même des arcs aortiques et des artères coronaires.

De même, bien que le seul caractère squelettique constant soit l'atteinte du rayon radial, des malformations plus étendues ont été retrouvées :

POZNANSKI et GALL (42) les ont ainsi résumées : anomalies des épaules qui sont souvent tombantes avec des omoplates étroites, des clavicules courtes, des têtes humérales déformées et des os acromiens et coracoïdiens accessoires ; anomalies des coudes qui sont déviés en dehors et dont l'extension est limitée par une hypertrophie de l'épicondyle ; anomalies du carpe qui sont encore plus caractéristiques : scaphoïde anormal parfois fusionné au grand os, ossicules supplémentaires et large pisiforme. Des malformations vertébrales ont également été décrites, mais aucune atteinte de la ceinture pelvienne et des membres inférieurs n'a jamais été constatée.

Nos observations sont à cet égard très caractéristiques : à l'inverse de notre premier malade dont l'aspect est tout à fait classique, notre cas N° 2 associe à des anomalies des mains évocatrices mais modérées, des altérations squelettiques plus diffuses : discrète atteinte scapulaire, anomalies vertébrales et dysmorphie faciale modérée.

Chez tous deux persiste une veine cave supérieure

gauche, chez tous deux aussi . C. I. A. comme C. I. V.

entraînent l'apparition d'une hypertension pulmonaire rapidement fatale chez notre premier malade, mais freinée pendant quelques années par la sténose pulmonaire dans notre seconde observation.

Ces malformations plus étendues correspondent donc bien aux descriptions publiées depuis 1965.

2 - D'AUTRES ATTEINTES THORACIQUES S'ACCOMPAGNENT D'ANOMALIES DIGITALES OU DIGITO-RADIALES

Malgré sa diffusion, l'atteinte osseuse du syndrome de HOLT et ORAM reste localisée au thorax et aux membres supérieurs.

PIUSSAN et ses collaborateurs (40) notent que les cardiopathies ne sont pas les seules anomalies thoraciques qui s'accompagnent de lésions digitales ou digito-radiales : ils ont été frappés par leur association homolatérale avec des lésions aussi différentes qu'une aplasie du grand pectoral ou une agénésie pulmonaire.

SILVERMANN (49) signale une aplasie pectorale dans un cas typique de syndrome de HOLT et ORAM.

Plus évocatrices d'une telle relation sont les atteintes radiales qui accompagnent du même côté une agénésie pulmonaire. Elles ont été colligées par GIFFARD en 1950 dans une étude d'ensemble sur les malformations associées aux absences congénitales de poumons (23). Elles frappent les deux sexes avec peut être une discrète prépondérance féminine. CHILAUDITI constate en 1910 une hypoplasie du pouce et de l'avant-bras gauche associée à une agénésie du poumon homolatérale (12).

Des constatations identiques sont faites par GILKEY en 1928 (24) (absence du radius et agénésie pulmonaire à droite) puis par ALTMANN (4) (absence du pouce gauche et de la partie adjacente du métacarpien avec agénésie du poumon homologue), par FORMIJNE (18) : aplasie du pouce et de l'avant-bras gauche avec agénésie pulmonaire, par SAXL en 1939 (47) : absence du pouce, du premier métacarpien et du poumon droits.

Des anomalies très semblables sont signalées par BOWDEN (7), FERGUSON (16) : absences homolatérales plus ou moins complètes du pouce, du bras, de l'omoplate ou encore association bien connue d'une agénésie pulmonaire gauche, qui paraît plus fréquente, à des malformations cardiaques diverses : C. I. A., C. I. V., canal artériel. D'autres malformations viscérales et rachidiennes sont également décrites, mais elles font partie d'un ensemble malformatif plus vaste qui nous paraît sortir de notre sujet.

La fréquente association des lésions du coeur, des poumons ou du thorax avec une aplasie du rayon radial est donc observée.

A-t-on le droit de parler de syndromes thoraco-radiaux ou thoraco-digitaux ? Une telle synthèse est peut être prématurée bien que cette distribution malformatrice soit très certainement liée à un trouble des ébauches embryologiques du thorax et des membres supérieurs vers la cinquième semaine de gestation.

3 - DES ANOMALIES DE L'EMBRYOGENESE SONT EVOQUEES

On sait que les membres supérieurs se développent à partir de bourgeons aplatis, apparus au niveau du tronc à

la fin de la quatrième semaine de la vie intra-utérine (24ème jour) (53).

Ces bourgeons sont constitués d'un mésenchyme qui va induire dans un premier temps le développement d'une calotte épiblastique.

Cette calotte induira dans un second temps la différenciation du mésenchyme, cette différenciation se faisant par tranches successives à partir de la calotte épiblastique vers l'intérieur, la première tranche différenciée donnant naissance au segment proximal du membre et les autres successivement au segment intermédiaire et au segment distal (main).

Des opérations de microchirurgie ont montré le rôle capital que joue la calotte épiblastique :

- .si elle est détruite : seuls se formeront les segments proximaux déjà constitués au moment de l'agression et les segments distaux ne se formeront pas. On obtiendra une micromélie, une hémimélie ou une absence de la main qui entre dans le cadre des ectromélies distales.

- .si elle persiste, alors que l'ébauche mésenchymateuse est détruite, la calotte induit les segments distaux et les segments proximaux n'apparaîtront pas : ce sera la phocomélie ou ectromélie proximale.

- .si elle est atteinte de façon plus localisée avec le mésenchyme au stade de détermination des segments distaux, il pourra en résulter soit un "avortement" longitudinal sous forme le plus souvent d'une aplasie du rayon radial (radius, carpe radial, premier métacarpien), soit une anomalie segmentaire transversale de gravité variable réalisant au minimum une synostose radio-cubitale, ailleurs une atteinte plus étendue dont la phocomélie peut être considérée comme l'expression majeure.

la fin de la quatrième semaine de la vie intra-utérine (24ème jour) (53).

Ces bourgeons sont constitués d'un mésenchyme qui va induire dans un premier temps le développement d'une calotte épiblastique.

Cette calotte induira dans un second temps la différenciation du mésenchyme, cette différenciation se faisant par tranches successives à partir de la calotte épiblastique vers l'intérieur, la première tranche différenciée donnant naissance au segment proximal du membre et les autres successivement au segment intermédiaire et au segment distal (main).

Des opérations de microchirurgie ont montré le rôle capital que joue la calotte épiblastique :

- .si elle est détruite : seuls se formeront les segments proximaux déjà constitués au moment de l'agression et les segments distaux ne se formeront pas. On obtiendra une micromélie, une hémimélie ou une absence de la main qui entre dans le cadre des ectromélies distales.

- .si elle persiste, alors que l'ébauche mésenchymateuse est détruite, la calotte induit les segments distaux et les segments proximaux n'apparaîtront pas : ce sera la phocomélie ou ectromélie proximale.

- .si elle est atteinte de façon plus localisée avec le mésenchyme au stade de détermination des segments distaux, il pourra en résulter soit un "avortement" longitudinal sous forme le plus souvent d'une aplasie du rayon radial (radius, carpe radial, premier métacarpien), soit une anomalie segmentaire transversale de gravité variable réalisant au minimum une synostose radio-cubitale, ailleurs une atteinte plus étendue dont la phocomélie peut être considérée comme l'expression majeure.

L'explication de ce dernier phénomène est donnée par G. OLIVIER (13). Pour lui, il semble que c'est une malposition de l'artère interosseuse qui divise le mésenchyme en deux blocs l'un radial, l'autre cubital, qui au lieu de perforer et de diviser ce bloc, le contournerait, entraînant ainsi un défaut de division (synostose) ou un défaut de différenciation du radius (aplasie radiale).

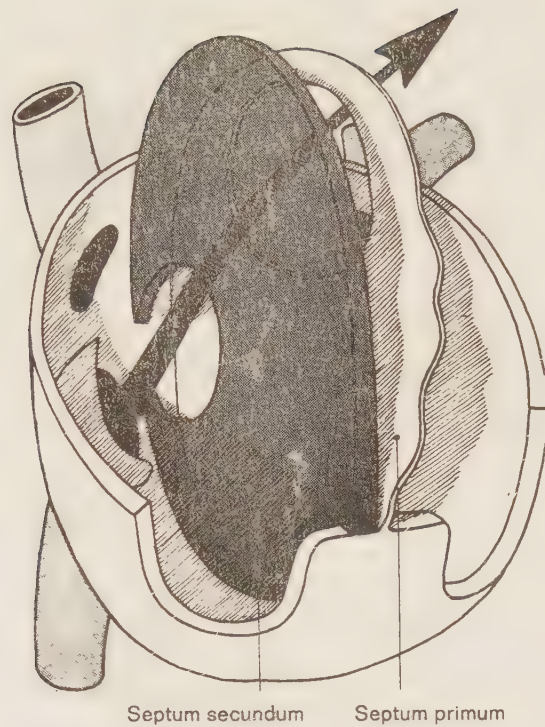
Ainsi l'embryologie permet d'expliquer pourquoi on peut observer soit une aplasie du rayon radial, soit des troubles des ébauches osseuses aboutissant à un triphalangisme du pouce, soit des anomalies plus diverses du membre supérieur telle la synostose radio-cubitale supérieure, la micromélie ou la phocomélie.

Les différentes cardiopathies congénitales observées peuvent également être expliquées par les notions embryologiques (38) (53).

C'est vers le vingtième jour de la vie embryonnaire que se constitue le tube cardiaque primitif qui se développera parallèlement aux membres supérieurs.

Au cours de la cinquième semaine, commence le cloisonnement interauriculaire par l'apparition du septum primum dans lequel se formera l'ostium secundum. Le septum secundum se développe ensuite à droite du septum primum dans le courant de la septième semaine. Il recouvre l'ostium secundum, mais reste lui-même incomplet, ménageant dans la cloison interauriculaire un passage en chicane qui se trouve juste dans l'axe du courant sanguin venu de la veine cave inférieure. C'est le trou de Botall (cf. figure 1).

Le cloisonnement interventriculaire commence également dès la cinquième semaine par l'apparition sur la paroi ventriculaire antérieure d'une crête située à peu près dans



La flèche noire représente l'axe du courant sanguin venu de la veine cave inférieure.

L'oreillette est coupée horizontalement et privée de sa partie supérieure. Les encoches visibles sur la paroi antérieure représentent les orifices atrio-ventriculaires, séparés par le septum intermédiaire.

fig. 1 (D'après Tuchmann et Duplessis - 43)

son plan médian : c'est l'amorce de la cloison interventriculaire ou septum inférius qui laisse persister en regard du bulbe artériel une communication interventriculaire. (cf. figure 2).

Au cours de la cinquième semaine, le sixième arc aortique est apparu et a contribué à la formation des artères pulmonaires. Juste en amont de ce sixième arc, le bulbe artériel s'épaissit en deux bourrelets : les bourrelets aortico-pulmonaires (53).

Les bourrelets aortico-pulmonaires descendent en spirale sur les parois du bulbe artériel en direction de la C. I. V.. Ils ne tardent pas à s'unir par leur bord axial pour former le septum aortico-pulmonaire, séparent définitivement aorte et artères pulmonaires, qui sont ainsi enroulées l'une autour de l'autre. (cf. figure 3).

Le cloisonnement sera achevé avec la fermeture de la C. I. V. par :

- .un bourgeon issu du bourrelet aortico-pulmonaire droit près de l'orifice tricuspidé.

- .un bourgeon issu du bourrelet aortico-pulmonaire gauche près de l'orifice mitral.

- .un bourgeon né du bourrelet endocardiaque auriculo-ventriculaire postérieur (cf. figure 3).

La coalescence de ces trois bourgeons forme la partie membraneuse de la cloison interventriculaire qui sera achevée vers la fin du deuxième mois.

Les cloisonnements inter auriculaire et interventriculaire et la formation des gros vaisseaux de la base du coeur interviennent donc entre la cinquième et la septième semaine de vie embryonnaire. La différenciation du système de conduction se fait également vers la fin de la cinquième semaine.

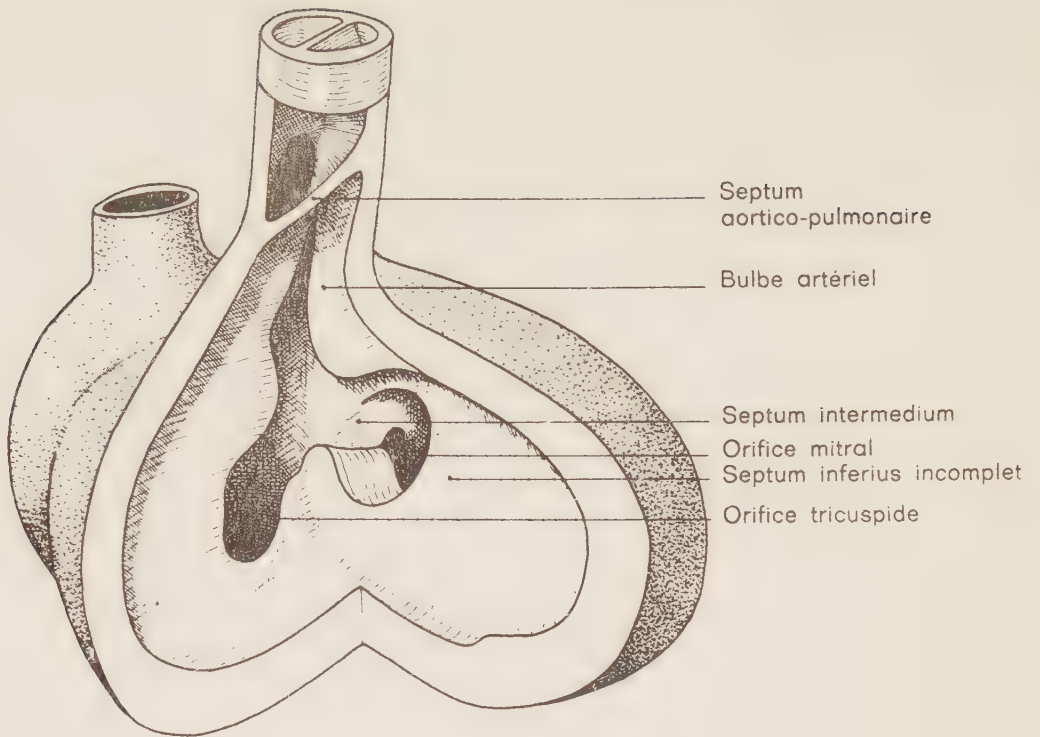


fig. 2

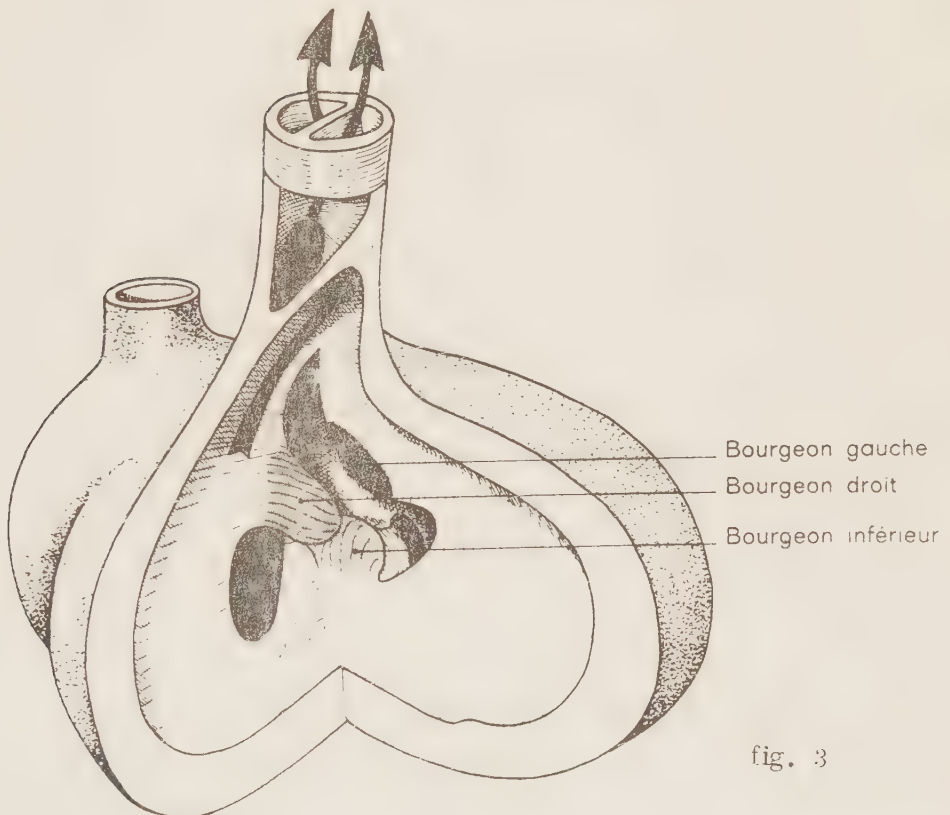


fig. 3

Durant cette même période, se développe la gouttière respiratoire issue de la face antérieure de l'intestin antérieur. C'est une ébauche pulmonaire sacculaire, d'abord impaire, qui se bifurque très tôt en deux petits sacs situés en avant de l'oesophage et entourés d'une couche de mésenchyme. Ce sont les ébauches pulmonaires droite et gauche qui sont ainsi formées vers la fin de la quatrième semaine (53).

Une agression survenant entre la cinquième et la septième semaine peut donc se traduire par l'association :

- . C. I. A. , C. I. V. , ou anomalies des gros vaisseaux.
- . troubles du rythme.
- . malformation des membres supérieurs.
- . agénésie pulmonaire.

Cependant, plusieurs inconnues subsistent. On sait que la chondrification des os de la main a lieu à la huitième semaine et l'ossification à la neuvième semaine (38). Les dermatoglyphes qui sont un bon signe pour déterminer à quelle phase du développement les perturbations apparaissent ne se forment qu'entre la dixième et la treizième semaine.

Ceci tendrait à prouver que l'agression entre en jeu durant une période qui déborde largement les limites de la cinquième semaine de la grossesse. Le facteur déclenchant pourrait soit agir de manière continue pendant un délai déterminé, soit comme le pense FAUGERE (15) de façon répétée et intermittente expliquant ainsi l'extension des lésions. Cependant, la majorité des auteurs reste en faveur d'une perturbation de l'embryogénèse au cours de la cinquième semaine.

Il n'en reste pas moins que la relation unissant les lésions cardio-thoraciques et l'atteinte souvent distale des membres reste inexpliquée. Elle est néanmoins très probable et certains auteurs ont même noté le caractère volontiers homolatéral des perturbations, la prédominance gauche du syn-

drome de HOLT et ORAM où la cardiopathie est constante, et la possibilité de lésions radiales gauches en cas d'agénésie pulmonaire gauche, et droites en cas d'agénésie pulmonaire droite.

4 - FACTEURS GENETIQUES

Dans sa thèse, J. C. BERIOZZI (6) a étudié les éléments intervenant dans la survenue d'une malformation congénitale. Il admet deux ordres de facteurs :

a) les facteurs progénétiques

qui sont préconceptionnels ou contemporains de la conception et des premières mitoses qui la suivent.

.lorsqu'ils sont pré-conceptionnels, il s'agit de facteurs génotypiques, c'est-à-dire de tares supportées par des gènes et transmises de parents à enfants selon les lois mendéliennes de Dominance et de Récessivité.

.les facteurs contemporains de la fécondation ou des premières divisions cellulaires qui la suivent sont accidentels. Ils entrent dans le cadre des aberrations chromosomiques.

b) les facteurs métagénétiques

.infectieux, physiques (radiation) ou médicamenteux responsables des embryopathies.

1) c'est aux facteurs préconceptionnels que l'on doit la survenue de cardiopathie congénitale associée à des malformations des membres supérieurs dans la majorité des observations recueillies dans la littérature, comme dans notre premier cas.

Le caractère familial de l'affection nous fait

penser qu'il doit s'agir dans la plupart des cas de la transmission héréditaire de gènes anormaux.

La survenue d'une brusque mutation pourrait être invoquée en présence d'un cas sporadique.

En revanche, l'association d'une cardiopathie congénitale et de malformation du membre supérieur soulève le problème de l'éventuelle pluralité des gènes, la variabilité des lésions celui de leur nature polyallèlique.

Les études cytogénétiques ne sont pas suffisamment avancées pour pouvoir confirmer ces hypothèses.

Cependant, il reste probable que sur un groupe de gènes donnés doit se situer le code de développement du coeur et des membres supérieurs et peut être même du poumon et de la paroi thoracique et que, selon l'expressivité de ces gènes, l'atteinte sera plus ou moins étendue.

Dans cette hypothèse, l'élargissement de l'éventail malformatif paraît légitime.

2) dans d'autres cas plus rares, un facteur métagénétique est incriminé.

.CENTA (10) discute le rôle des anticomitiaux et des antivomitifs pris par la mère en début de grossesse.

.Mme EMERIT (14) pense que l'injection à huit reprises de BENZOATE D'OESTRADIOL au cours du deuxième mois de grossesse dans un but abortif pourrait expliquer la survenue du syndrome de HOLT et ORAM.

Il reste cependant qu'aucune explication semblable ne peut être retenue dans la majorité des cas sporadiques. Il

est donc légitime d'évoquer la possibilité d'une mutation.

3) D'autres auteurs retiennent l'hypothèse d'une anomalie chromosomique dans l'étiologie du syndrome de HOLT et ORAM.

.MASSUMI (36) qui a étudié le caryotype de quatre des neuf sujets de race noire atteints dans deux familles différentes, a retrouvé dans tous les cas une constriction secondaire des bras courts de la seizième paire. Un cinquième sujet, étranger aux deux familles mais porteur lui aussi d'un syndrome de HOLT et ORAM présente la même anomalie.

.POUILLAUDE (41) découvre un pourcentage important de lacunes et de cassures chez de nombreux membres, surtout féminins d'une famille qui compte deux cas de HOLT et ORAM. Une soeur puînée est mongolienne. Il soulève l'hypothèse d'une fragilité particulière des chromosomes qui les rendrait plus sensibles à divers agents agressifs, tels que radiations et infection virales.

.PERNOT et DUPUIS (39) dans leur publication, comparent le syndrome de HOLT et ORAM à un nouveau syndrome causé par une délétion chromosomique et rapporté récemment (2) (29) (51). Il s'agit soit d'une délétion, soit de la formation d'un anneau par un des chromosomes du groupe D, probablement de la quatorzième paire. Ce syndrome associerait outre un retard psycho-moteur et une dysmorphie crânio-faciale, une absence congénitale du pouce et diverses malformations parmi lesquelles une cardiopathie (C. I. A.,

C. I. V., tétralogie de FALLOT).

Ils pensent que des informations génétiques concernant le développement du segment radial du membre supérieur et du coeur sont localisées sur le chromosome 14.

Ces hypothèses rejoignent celles de MARIA RYBAK (44) Elle découvre des anomalies des chromosomes du groupe B, parfois une délétion des bras longs, ailleurs, une variation de longueur de ces chromosomes qu'elle tente d'expliquer par des degrés différents de spiralisation des paires chromosomiques ou par une perte de chromatine.

Les anomalies osseuses seraient proportionnelles aux variations de structure des chromosomes.

Le caryotype de notre second cas montre aussi une anomalie chromosomique : inégalité des bras longs de la deuxième paire (groupe A). Elle est très discutable puisqu'elle n'a pas été retrouvée chez les parents.

Les anomalies chromosomiques observées ne sont pas concordantes. Il n'en reste pas moins vrai qu'elles ont été observées avec une fréquence non négligeable depuis que l'étude cytogénétique systématique du syndrome de HOLT et ORAM a été entreprise.

Cette fréquence et le caractère volontiers familial de l'affection évoquent autre chose qu'une simple coïncidence, bien que les anomalies chromosomiques en cause n'aient pu jusqu'ici être déterminées avec certitude. Seule a été prouvée la transmission autosomique dominante dont la pénétrance variable explique les sauts de générations et l'expressivité plus ou moins étendue l'élargissement de l'éventail malformatif.

Dans cette hypothèse, l'existence de cas sporadiques

s'expliquerait par une mutation plus que par une atteinte toxique ou infectieuse post-conceptionnelle de l'embryon.

C O N C L U S I O N

Nous rapportons deux nouvelles observations de syndrome de HOLT et ORAM, associant une digitalisation des doigts avec aplasie plus ou moins étendue du rayon radial à une cardiopathie congénitale : communication interauriculaire dans le premier cas et communication interventriculaire dans la seconde observation.

Chez les deux enfants existe une persistance de la veine cave supérieure gauche. Bien que modérées, les anomalies du rayon radial s'associent chez le second malade à des altérations squelettiques plus diffuses, notamment scapulaires et vertébrales. La prédominance des malformations au niveau du membre supérieur gauche fait évoquer les rapports du syndrome de HOLT et ORAM avec d'autres anomalies cardiaques et thoraco-pulmonaires, et notamment les atrésies congénitales du poumon qui s'accompagnent volontiers d'anomalies homolatérales du membre supérieur.

L'hypothèse d'un trouble embryologique commun survenant entre la cinquième et la septième semaine de la vie intra-utérine est soulevée.

Une anomalie chromosomique est incriminée, mais n'a pu jusqu'ici être confirmée.

Le caractère familial de cette atteinte embryonnaire rend très vraisemblable une anomalie génétique s'exprimant sur le mode dominant et autosomique à pénétrance et expressivité variables et provoquant cette association si caractéristique d'une cardiopathie avec des lésions squelettiques plus ou moins étendue des membres supérieurs.

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - AASE M. et SMITH D.
Congenital Anemia and triphalangeal thumbs.
A new syndrome.
Journal of Pediatrics, Mars 1969, 74, p. 471.
- 2 - ADAMS M. S.
Palm prints and a ring D chromosome.
Lancet, 1965, 2, 494.
- 3 - AERICHIDE N., GILBERT G., NAZEMI et DAVID P.
Communication interauriculaire associée à des
malformations osseuses du membre supérieur :
Syndrome de HOLT et ORAM.
Union Med. Canada, 1968, 97, 1251.
- 4 - ALTMAN.
Zur Kenntnis des lungen hypoplasien Zeitschrift
für d. ges..
Anatomie and Entwick lunggeschichte, 1928, 88, 500.
- 5 - ANTIA A. U.
Syndrome cardio-vasculaire squelettique familial
(HOLT - ORAM) dans une famille africaine polygame.
BritHeart. Journal, 1970, 32, 241.
- 6 - BERTOZZI J. C.
Le syndrome de HOLT-ORAM, à propos d'une observation
familiale.
Thèse Marseille 1968.
- 7 - BOWDEN K. M.
Absence du poumon droit, malformation kystique con-
génitale du poumon gauche.
Méd. Jour. of Australia, 1947, p 646.

8 - CALO A.

Cardiopatie congenite e malformazioni degli arti.
Cuore e circolazione, 1953, 37, 303.

9 - CASCOS A. S.

HOLT-ORAM syndrome.
Acta Paediatrica Scandinavia, 1967, 56, 313.

10 - CENTA A.

La sindrome malformative "digito-cardiaca"
(HOLT-ORAM) forme genetice e fenecopie. Probabile
azione teratogena dei farmaci antiepileptici.
Pathologica 1965, 57, 227.

11 - CHANG C. H.

HOLT - ORAM syndrome.
Radiology, 1967, 88, 479.

12 - CHILAUDITI.

Zur diagnostik angeborenen lungers Missbildungen.
Fortsch a. d. geb. Rontgenstr., 1910, 15, 108.

13 - DUHAMEL B.

Morphogénèse pathologique.
Masson et Cie, Edit. 1963.

14 - EMERIT I., de GRUICHY J., VERNANT P., CORONE P. et de
GENNES J. L.

Communication interauriculaire, troubles du rythme
et malformation des membres supérieurs : un nouveau
syndrome malformatif (HOLT-ORAM).
Sem. des Hôp. Ann. Péd., 1964, 40, 2560.

15 - FAUGERE M.

Le syndrome de HOLT-ORAM. Etude clinique et
cytogénétique.

Thèse Lyon, N° 23, 1970.

16 - FERGUSON et NEUHAUSER.

Congenital absence of lung (agenesia) and other
anomalies of tracheo-bronchial tree.

Am. J. Roentgenol, 1944, 52, 459.

17 - FERREL R. L., JONES B. et LUCAS R. V.

Simultaneous occurrence of the HOLT-ORAM and the
DUANE syndromes.

J. of Pédiatr., 1966, 69, 630.

18 - FORMIJNE.

Agenesie en hypoplasie des longen.

Nederlandich Tidschrift vor Geneeskunde.

1938, 82, 5482.

19 - FORNEY W. R., ROBINSON S. J., et PASCOE D. J.

Congenital heart disease, deafness and skeletal
malformation. A new syndrome ?

J. Ped., 1966, 68, 14.

20 - GALL J. C., STERN A. M., COHEN M. M., ADAMS M. S. et
DAVIDSON R. T.

HOLT-ORAM syndrome : clinical and genetic study
of a large family.

Am. J. Human Genet., 1966, 18, 187.

- 21 - GELLIS S. S. et FEINGOLD M.
HOLT-DRAM syndrome : upper limb cardio-vascular syndrome.
Am. J. Dis. Child., 1966, 112, 465.
- 22 - GIARD - BOMBART A.
Le syndrome de HOLT-DRAM.
Thèse Lille 1967.
- 23 - GIFFARD E.
Contribution à l'étude des absences congénitales du poumon et des malformations associées.
Thèse Paris, N° 766, 1950.
- 24 - GILKEY A. M.
Congenital absence of lung - report of case.
J. Missouri Med. Ass., 1928, 25, 296.
- 25 - GIRARD F., BERTOZZI J. C. et BERNARD R.
Le syndrome de HOLT-DRAM et ses états frontières (à propos d'une observation familiale portant sur cinq générations).
Soc. Ped. Paris, Avril 1969, 15.
- 26 - HARRIS L. C. et OSBORNE W. P.
Congenital absence or hypoplasia of the radius with ventricular septal defect. Ventriculo-radial dysplasia.
J. of Pediatrics, 1966, 68, 265.
- 27 - HOLMES L. B.
Congenital heart disease and upper extremity deformities.
New Engl. J. Med., 1965, 272, 437.

28 - HOLT M. et ORAM S.

Familial heart disease with skeletal malformation.
Brit. Heart. J., 1960, 22, 236.

29 - JUBERG R. C.

Multiple congenital anomalies associated with a
ring D chromosome.
J. Med. Genet., 1969, 6, 314.

30 - KRIKLER D. M., ZILBERG B. et CARTEL A. R.

Syndrome membre supérieur et anomalies cardio-
vasculaires.
Souths Afr. Med. J., 1969, 43, 897.

31 - KUHN E., SCHAAF J. et WAGNER A.

Primary pulmonary hypertension, congenital heart
disease and skeletal anomalies in three generations.
Japan Heart. J., 1963, 4205.

32 - LEWIS K. B., BRUCE R. S., BAUM D. et MOTJLSKY A. G.

Upper limb cardio-vascular syndrome : an autosomal
dominant genetic effect on embryogenesis.
J. A. M. A., 1965, 193, 1080.

33 - MAC KUSICK V. A.

A genetical view of cardio-vascular disease.
Circulation, 1964, 30, 326.

34 - MARTIN C., BABIN J. P., SAN JUAN B. et HEHUNSTRE J. P.

Un cas de syndrome de HOLT-DRAM.
Arch. Fr. Pédiatrie, 1970, 27, 865.

35 - MARTIN et MUNIER.

Sur un cas de malformations congenitales et héréditaires des membres supérieurs.

Arch. Fr. Péd., 1954, 11, 631.

36 - MASSUMI R. A. et NUTTIER D. O.

The syndrome of familial defects of heart and upper extremities, (HOLT-ORAM syndrome).

Circulation, 1966, 34, 65.

37 - OPPENHEIMER B. S., BLACKMAN N. S. et GRISHMAN A.

The association of interatrial septal defects and anomalies of the osseous system.

Trans. Ass. Amer. Phys., 1946, 62, 284.

38 - PATTEN B. M.

Human embryology.

Third Edition 1968, Mc Graw Hill Book Company,
539-545.

39 - PERNOT C., DUPUIS C., GILGENKRANTZ S. et HUEBER J. M.

Syndrome de HOLT-ORAM et malformations des mains associées à une cardiopathie congénitale.

Arch. Mal. du Coeur, 1970, 63, 1428.

40 - PIUSSAN C., RISBOURG B., BENS J. M., CRUNELLE R., et
BOULANGER J. C.

Syndrome de HOLT-ORAM et dysplasies thoraco-digitales.

Revue Pédiatrie, Janvier 1973, 9, 27.

41 - POUILLAUDE J. M., SELLEM C. et PEUCH P.

Le syndrome de HOLT-ORAM.

Sem. Hôp. Paris (I. Ann. Péd.), 1969, 45, 248.

- 42 - POZNANSKI A. K., GALL J. C. et STERN A. M.
Manifestations Osseuses du syndrome de
HOLT-DRAM.
Radiology, 1970, 94, 45.
- 43 - PRUZANSKI W.
Familial congenital malformations of the heart
and upper limb. A syndrome of HOLT-DRAM.
Cardiologia, 1964, 45, 21.
- 44 - RYBACK M. et Coll.
HOLT-DRAM syndrome associated with ectromelia and
chromosomal aberrations.
Amer. Journal diseases of children,
Juin 1971, 121, 490.
- 45 - ROSNER F. et ABERFELD D. C.
Dermatoglyphes dans le syndrome de HOLT-DRAM.
Arch. Int. Méd., 1970, 126, 1010.
- 46 - ROSSLER J., FRANCK M. et ZISKA J.
Das syndrom eines angeborenen Herzfehlers mit
Missbildungen des oberen extremitäten (HOLT-DRAM).
Zeit. Kreisl. Forsch., 1967, 56, 455.
- 47 - SAXL O.
Beitrag zur diagnose des lungenagenesie.
Ann. Paediatr., 1939, 154, 180.
- 48 - SHIVELY H. H. et EGETT J. W. jr.
Syndrome de HOLT-DRAM : rapport de trois cas.
Méd. Ann. District Columbia, 1968, 37, 29
et Internat. Med. dig., 1968, 84, 284.

- 49 - SILVERMAN M. E., COPELAND A. J. et PURSI D. W.
The HOLT-ORAM syndrome : the long and the short of it.
Am. J. Card., 1970, 25, 11.
- 50 - SIMCHA A.
Congenital heart disease in radial clubbed hand
syndrome.
Arch. Dis. Child., Juin 1971, 46, 345.
- 51 - SPARKES R. S., CARREL R. E. et WRIGHT S. W.
Absent thumb with a ring D 2 chromosome :
a new deletion syndrome.
Amer. J. Hum. Genet., 1967, 19, 544.
- 52 - STARKE H., SCHIMKE R. N. et DUNN M.
Upper limb cardio-vascular syndrome.
A family study.
Amer. J. of Card., 1966, 17, 139.
- 53 - TUCHMANN H., DUPLESSIS et GEL P.
Embryologie. Fascicule 2, Organogénèse.
Travaux pratiques et Enseignement dirigé.
- 54 - VERNANT P., EMERIT I.
Le coeur dans les affections génotypiques.
EMC. Coeur fasc. 11050 A 10, 1. 1966.
- 55 - VIDOR C.
Le syndrome de HOLT-ORAM, à propos de deux familles.
Thèse Paris 1970, N° 950.
- 56 - WILLAND O. K.
Extra cardiac anomalies in association with conge-
nital heart disease : analysis of 21 necropsy cases.
Lab. Invest. 1956, 5, 380.

57 - ZETTERQUIST P.

The syndrome of familial atrial septal defect,
heart arrhythmia and hand malformation (HOLT-ORAM)
in mother and son.

Acta Paed, 1963, 52, 115.

58 - ZUCKERMANN H. S.

Atrial septal defect. Familial occurrence in four
generations of one family.

Amer. J. Card., 1962, 9, 515.

T A B L E D E S M A T I E R E S

INTRODUCTION	page 3
CHAPITRE I : Nos observations personnelles	page 6
1-Observation de François	page 7
Arbre Généalogique	page 14
2-Observation d'Olivier	page 15
Arbre Généalogique	page 25
CHAPITRE II: Le syndrome polymalformatif décrit par HOLT et ORAM	page 28
1er cas	page 30
Arbre Généalogique	page 31
2ème cas	page 32
3ème cas	page 33
4ème cas	page 33
CHAPITRE III: Revue de la littérature	page 36
CHAPITRE IV : Commentaires	page 66
A- Définition des limites du syndrome décrit par HOLT et ORAM	page 67
Tableau I : Anomalies décrites par HOLT et ORAM	page 68
B- Extension des lésions	page 69
1) autres malformations cardiaques	page 69
2) autres malformations squelettiques	page 72
3) autres malformations	page 75
a) formes associées à d'autres anomalies viscérales	page 75
b) formes associées à d'autres syndromes congénitaux	page 76

Tableau II : Anomalies décrites par	page 5
les auteurs depuis 1965	page 70

CHAPITRE V : Discussion	page 81
-------------------------------	---------

I- L'élargissement de l'éventail malforma- tif paraît légitime	page 82
---	---------

II D'autres atteintes thoraciques s'accompa- gnent d'anomalies digitales ou digito- radiales	page 83
--	---------

III- Des anomalies de l'embryogénèse sont invo- quées	page 84
--	---------

IV- Facteurs génétiques	page 85
-------------------------------	---------

CONCLUSION	page 86
------------------	---------

BIBLIOGRAPHIE	
---------------------	--

